

# Inzidenz maligner Erkrankungen bei Patienten mit primären Gerinnungsstörungen

---

Elisabeth Ilse Gretlies Anna-Maria Rebber

INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*edition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2013

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2013

© 2013 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

**[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)**

# **Inzidenz maligner Erkrankungen bei Patienten mit primären Gerinnungsstörungen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Elisabeth Ilse Gretlies Anna-Maria Rebber

geboren in Ostercappeln

Gießen 2010/ 2013

Aus dem Interdisziplinären Schwerpunkt für Hämostaseologie  
Leiter: Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes  
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen

Gutachter:  
Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes

Gutachter:  
Prof. Dr. med. Sachs

Tag der Disputation:  
06. Februar 2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Trousseau.....	1
1.2 Virchow-Trias.....	2
1.3 Thrombose.....	3
1.4 Thromboseentstehung bei hereditären Thrombophilien.....	5
1.5 Häufigkeit von ausgewählten hereditären Thrombophilien.....	10
1.6 Hämorrhagische Diathesen.....	12
1.7 Tumor.....	14
1.8 Tumor und Hämostasesystem.....	15
1.9 Fragestellung.....	17
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1 Patienten.....	18
2.2 Datenerhebung der Patienten.....	18
2.3 Laborverfahren.....	20
2.4 Fragebogen.....	21
2.5 Einteilung der Gruppen.....	24
2.6 Patientenkollektiv.....	25
2.7 Statistische Auswertung.....	26
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
3.1 Gruppe A: thrombophile Diathesen.....	27
3.2 Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.....	36
3.3 Gruppe C: Gerinnungsgesunde.....	45
3.4 Ergebnisse aller 3 Gruppen .....	53
3.5 Gegenüberstellung der Gruppen.....	58

<b>4. Diskussion.....</b>	<b>60</b>
4.1 Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei Tumorpatienten.....	60
4.2 Thrombophilie und Tumor.....	62
4.3 Geschlechterverteilung und Tumorarten.....	65
4.4 Angehörige 1. Grades (Eltern).....	66
4.5 Schlussfolgerung.....	68
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>69</b>
<b>6. Summary.....</b>	<b>70</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>92</b>

# 1. Einleitung

Eine der häufigsten Todes- und Morbiditätsursachen in der westlichen Welt sind venöse Thrombosen. Ihre Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter erheblich. Gehäuft betroffen sind Patienten mit einer thrombophilen Diathese. Darüber hinaus sind maligne Erkrankungen ein bedeutender Risikofaktor für Thromboembolien [1, 2]. Gerinnungsaktivierung ist bei fast allen Tumorpatienten nachweisbar [2- 5].

Aktuell beschäftigen wir uns mit der Frage, ob auch umgekehrt Thrombose-assoziierte Gerinnungsaktivierung zum Tumorwachstum bzw. zur Onkogenese beiträgt [1, 6, 7]. Wenn Gerinnungsaktivierung wirklich zum Tumorwachstum und zur Onkogenese beiträgt, müssten Patienten mit aktiviertem Gerinnungssystem unter Umständen eine erhöhte Inzidenz maligner Erkrankungen haben [7- 9]. Dazu existieren bisher aber keine Zahlen oder Studien.

## 1.1 Trousseau

Bereits 1865 beschrieb Armand Trousseau (1801-1867) die Assoziation zwischen thromboembolischen Erkrankungen und Tumorleiden. Damit war er der Erste, der diesen Zusammenhang veröffentlichte [10, 11]. Fast ebenso lange ist auch der Zusammenhang zwischen Blutgerinnungsaktivierung und dem Entstehen von Metastasen bekannt [4, 6].

Trousseau beobachtete bei Tumorpatienten eine Hyperkoagulabilität. Er beschrieb das Phänomen, dass Autopsien bei Menschen Tumorerkrankungen aufdeckten, die klinisch unentdeckt blieben. Diese Menschen zeigten klinisch nur eine manifeste Phlebitis [12- 14]. Mit seinen Beobachtungen wies er daraufhin, dass man Thrombosen als einen möglichen Hinweis auf eine verborgene maligne Erkrankung verstehen kann.

1957 wurde die erste Kohortenstudie veröffentlicht, die eine 9%ige Inzidenz von versteckten malignen Erkrankungen bei einer aufgetretenen Thromboembolie beschreibt. Weitere Studien folgten und bestätigten das Ergebnis [9, 10, 12].

Trousseau stützte die Pathophysiologie von Thrombose und Tumor nicht nur auf eine mechanische Obstruktion, sondern sah auch eine Veränderung des hämostatischen

Systems. Er vermutete, dass diese Assoziation das Tumorwachstum beeinflussen könnte [11].

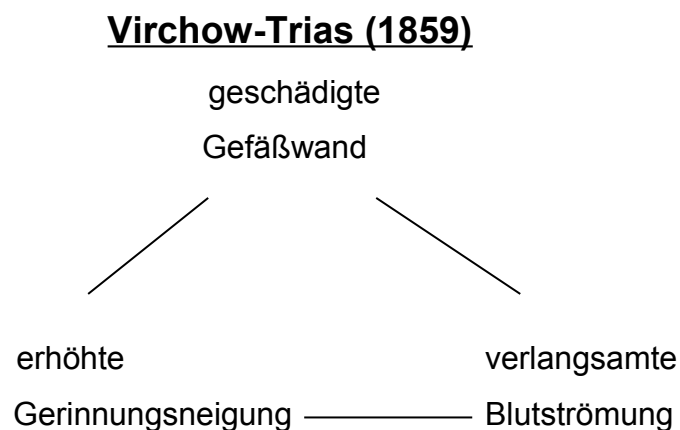
Trousseau selbst verstarb 1867 an einem Magenkarzinom, welches er als solches diagnostizierte, nachdem zu seinen Magenbeschwerden eine Thrombophlebitis hinzugekommen war [11, 12].

Heute spricht man von einem Trousseau-Syndrom, wenn Tumorpatienten eine Thrombophlebitis migrans oder rezidivierende Thrombosen entwickeln [14]. Der Diagnose einer Tumorerkrankung geht auch heute nicht selten eine Thrombose voraus [15].

## 1.2 Virchow-Trias

1859 ordnete Rudolf Virchow (1821-1902) die pathophysiologischen Grundlagen der Thrombusbildung und Thromboseentstehung. Sie werden unter dem Begriff „Virchow'sche Trias“ zusammengefasst. Drei Faktoren spielen dabei eine Rolle: Schädigung und Veränderung der Gefäßwand, Störung des Blutflusses und Veränderungen der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität) [16].

Diese Aussagen haben immer noch Gültigkeit, wobei heute differenzierte Unterscheidungen möglich sind [16, 17].



**Abb. 1: Virchow-Trias: das pathophysiologische Geschehen der Thromboseentstehung [16].**

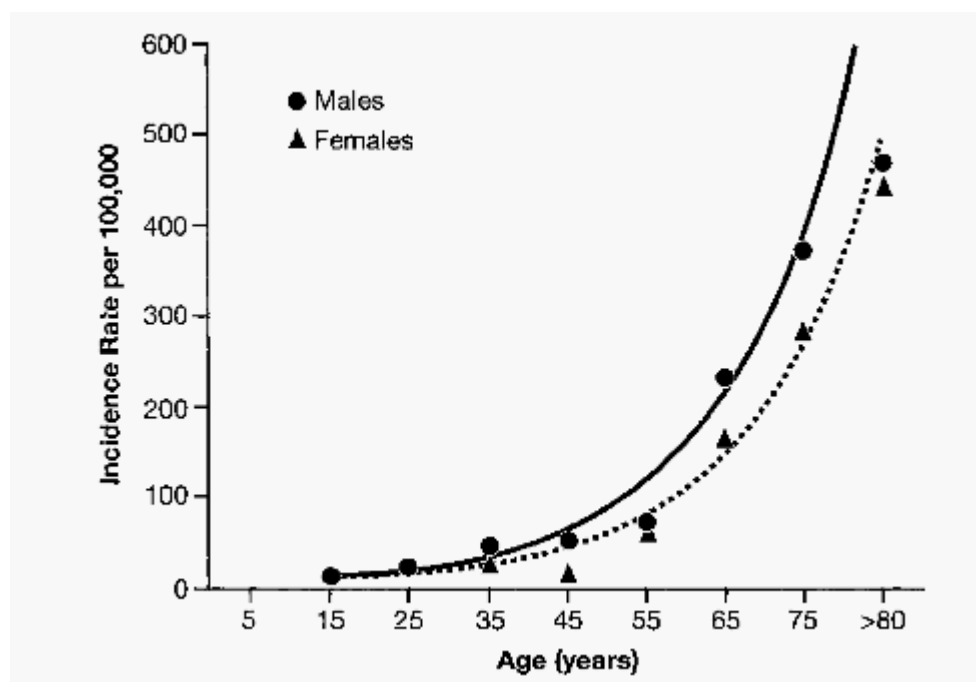


### 1.3 Thrombose

Unter Thrombose versteht man einen völligen oder partiellen Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel. Eine Thrombose manifestiert sich zumeist in den tiefen Beinvenen. Zu einer Embolie kommt es durch das Ablösen und Verschleppen von Thrombusanteilen mit konsekutiver Verlegung anderer Gefäßregionen [16]. Oft ist dabei die Lungenstrombahn betroffen [18].

Die tiefe Beinvenenthrombose und die Lungenembolie werden als venöse thromboembolische Ereignisse zusammengefasst und sind eine der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt [19, 20].

Die jährliche Inzidenz eines erstmals aufgetretenen venösen thromboembolischen Ereignisses liegt zwischen 70 und 110 pro 100.000 Einwohnern, je nach Alter, Geschlecht und Population [19, 21, 22].



**Abb. 2:** Inzidenzraten von klinisch diagnostizierten venösen thromboembolischen Ereignissen pro 100.000 Einwohner. Aufgeschlüsselt in Altersgruppen und getrennt in Frauen und Männer (nach Anderson et al., 1991) [23].

In der Klinik liegt die Inzidenz für thromboembolische Komplikationen im Durchschnitt bei 15%. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen werden Thromboseereignisse bis

zu 32% beschrieben [24]. Dabei können die Zahlen bei verschiedenen Karzinomtypen und Behandlungsregimen sehr unterschiedlich sein [19, 24- 27].

Angeborene und erworbene Risikofaktoren sind von wesentlicher Bedeutung für die Entstehung von venösen Thrombosen, da sie zu Veränderungen der Blutströmung und der Blutzusammensetzung führen können [28- 30].

### **Angeborene Risikofaktoren**

#### **Häufig**

- APC- Resistenz/ Faktor V Leiden-Mutation
- Mutation im Prothrombin (Faktor II) Gen (Prothrombinpolymorphismus (G 20210 A))

#### **Selten**

- Antithrombin-Mangel
- Protein C-Mangel
- Protein S-Mangel

#### **Sehr selten**

- Plasminogen -Mangel
- Dysfibrinogenämie
- Homozygote Homocystinurie

#### **Wahrscheinlich angeboren**

- erhöhte Spiegel der Faktoren VIII:c, IX und XI sowie von Fibrinogen, wobei Faktor VIII:c und Fibrinogen auch bei Akute-Phase-Reaktionen ansteigen

### **Erworbene Risikofaktoren**

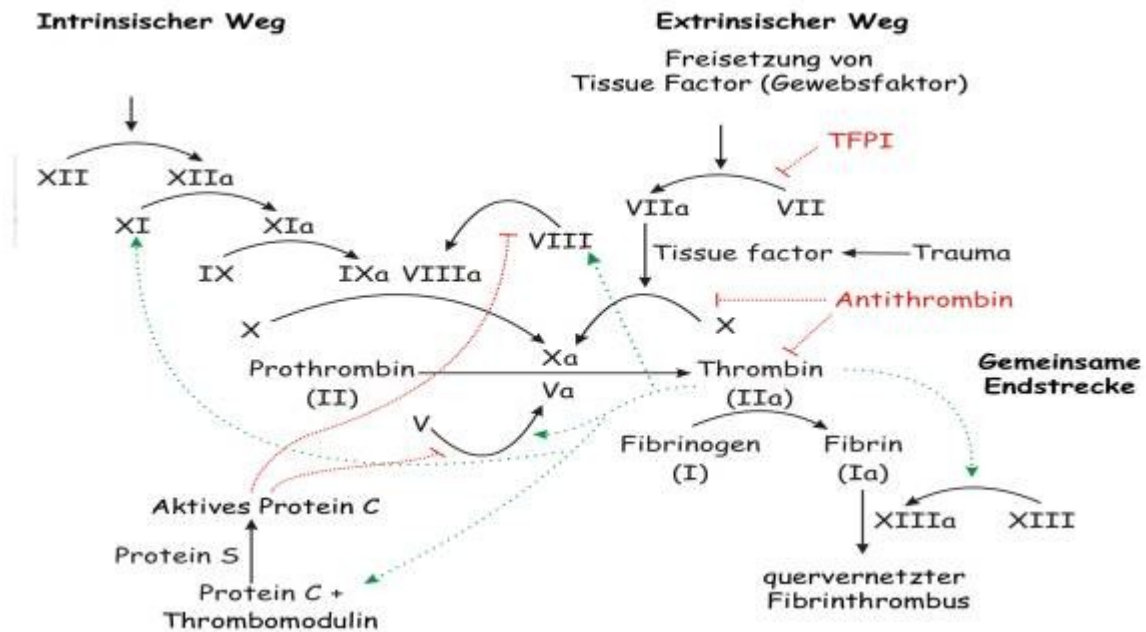
- Traumata und chirurgische Eingriffe
- Immobilisation
- Lebensalter
- Maligne Erkrankungen
- Vorausgegangene Thrombose
- Schwangerschaft und Wochenbett
- Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie
- Nikotinabusus (und die daraus resultierenden Gefäßschädigungen)
- Antiphospholipid-Antikörper
- Hyperhomocysteinämie (Schwellenwert bei etwa 19 µmol/l)

**Tab. 1: Angeborene und erworbene Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie [28- 30].**

An eine hereditäre thrombophile Diathese sollte gedacht werden, wenn der Patient rezidivierende thromboembolische Ereignisse erleidet, beim Auftreten erster Komplikationen bei Patienten, die jünger als 45 Jahre alt sind oder eine positive Familienanamnese hinsichtlich thromboembolischer Komplikationen vorliegt [31]. Ebenso ist bei Thrombose-Patienten ohne ersichtliche Risikofaktoren sowie bei Frauen, die mehrfach Aborte und Totgeburten erlitten haben, an ein hereditäres Geschehen zu denken [32]. Häufig liegen aber angeborene und erworbene Risikofaktoren gemeinsam vor und interagieren [28].

#### **1.4 Thromboseentstehung bei hereditären Thrombophilien**

Bei der Hälfte aller Patienten mit einer venösen Thrombose lässt sich eine hereditäre Thrombophilie diagnostizieren [33, 34]. Bei hereditären Thrombophilien liegt oft eine Fehlfunktion der natürlichen Gerinnungsinhibitoren vor, die unter normalen Gegebenheiten die Blutgerinnung kontrollieren. Gerät dieses Gleichgewicht zum Beispiel durch eine hereditäre Thrombophilie aus der Balance, wird die Thromboseentstehung meistens durch mangelnde Neutralisation von Thrombin oder durch fehlende Kontrolle der Thrombinproduktion ermöglicht [35]. Seltener ist eine reduzierte Fibrinolysefähigkeit des Blutes verantwortlich. Dadurch kann das Fibringerinnsel nicht mehr aufgelöst werden [36- 38].



**Abb. 3: Vereinfachtes Schema der Gerinnungskaskade[19].**

Die Inhibitoren des Gerinnungssystems sind in rot geschrieben sowie zeigen rote Linien deren Inhibitionsweg. TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) hemmt schnell den Umwandlungsprozess VII in VII a.

In Grün ist dargestellt, wenn Faktor X zu „Faktor Xa“ aktiviert wird. Dieser wiederum spaltet Prothrombin (Faktor II), es entsteht Thrombin (Faktor IIa). Diese Reaktion auf der Thrombozyten-Membran findet nur in Anwesenheit von Calcium statt und wird durch positive Rückkopplung mit dem Komplex der Faktoren VIII und IX stark beschleunigt. Mit der Bildung von enzymatisch aktivem Thrombin endet die Aktivierungsphase.

1965 wurde der Antithrombin-Mangel (AT-Mangel), zunächst noch als Antithrombin III-Mangel (AT III-Mangel) bezeichnet, und die Dysfibrinogenämie als erste Ursache für hereditäre Thrombophilien beschrieben [39, 40].

Fast 20 Jahre später konnte erstmals bei Patienten ein Protein C-Mangel und ein Protein S-Mangel als Ursachen für eine hereditäre Thrombophilie nachweislich verantwortlich gemacht werden [41, 42].

In den 1980er Jahren war es möglich, bei 5-20% der idiopathischen Thromboembolien eine hereditäre Thrombophilie nachzuweisen [43].

Als Erste konnten Dahlbäck et al. 1993 die bis heute häufigste Ursache einer angeborenen Thromboseneigung beschreiben, die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (aPC-Resistenz) [44, 45]. Eine Mutation im Faktor V-Gen ist oft der Auslöser dieser Veränderung und wird nach der Entdeckerstadt Faktor V-Leiden Mutation benannt [38, 44].

Eine weitere Ursache für thromboembolische Ereignisse konnte 1996 mit der Mutation (G 20210 A) des Prothrombin-Gens nachgewiesen werden. Sie ist eine häufige genetische Variation, in Zusammenhang mit erhöhten Prothrombinspiegeln [8, 44, 46]. Eine Hyperhomocysteinämie ist ebenfalls als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse von Bedeutung [42].

Analysen zeigten, dass bei ein und derselben Person auch zwei oder mehrere angeborene Risikofaktoren auftreten können. Das Risiko für thromboembolische Ereignisse wird damit deutlich höher eingestuft als beim Nachweis von nur einem Risikofaktor [47- 49].

#### **1.4.1 Antithrombin-Mangel**

Antithrombin stellt den wichtigsten Inhibitor der Blutgerinnung dar. Es inaktiviert nicht nur Thrombin (Faktor IIa), sondern auch die Faktoren Xa, XIa, XIIa und IXa. Ein Antithrombinmangel kann zu einer entscheidenden Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichts zur prokoagulatorischen Seite führen. Bereits eine geringe Verminderung des Antithrombinspiegels kann daher Thrombosen verursachen [50]. Die Reaktion zwischen Antithrombin und Thrombin kann durch den Einsatz von Heparin um das 1000-fache beschleunigt werden [28, 51].

#### **1.4.2 Mangelnde Kontrolle der Thrombinproduktion**

##### **1.4.2.1 Protein C-Mangel**

Protein C bewirkt durch Proteolyse die Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa, welches unter Anwesenheit von freiem Protein S und Phospholipiden geschieht. Dieses führt zu einer Blockierung der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, wobei letzteres Protein C am Gefäßendothel selbst aktiviert. Die prokoagulatorische Aktivität des gebundenen Thrombins wird neutralisiert und verhindert eine überschießende Thrombinbildung [28, 30, 37, 52].

Genetisch kann zwischen einem hetero- und einem homozygoten Protein C-Mangel unterschieden werden. Die homozygote Form ist mit dem Leben kaum vereinbar ist, und daher eine Rarität. Bereits im Säuglingsalter kommt es zu einer schweren intravasalen Gerinnung, die zum Tode führt. Bei der heterozygote Form ist die klinische Manifestation sehr unterschiedlich und eine Thrombose entsteht meist in Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren [53- 55].

#### **1.4.2.2 Protein S-Mangel**

Neben der Kofaktorfunktion für Protein C bei der proteolytischen Spaltung der Faktoren Va und VIIIa, hat das freie Protein S auch selbst antikoagulatorische Effekte. Dazu gehört die Funktion des Inhibierens des Prothrombinase-Komplexes. Dieser besteht aus Faktor Xa, Faktor Va sowie Phospholipiden und bewirkt die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin [28, 30, 52]. Protein S hat somit ebenfalls eine Inhibitorfunktion im Gerinnungssystem. Fehlen diese Proteine, so besteht ein Zustand der Hyperkoagulopathie [50]. Bei zusätzlichen Risikofaktoren können vermehrt Thrombosen entstehen. Bei einem schweren Protein S-Mangel (< 1% Restaktivität), der sehr selten vorkommt, treten bereits bei Neugeborenen schwerste thromboembolische Komplikationen auf [50, 56].

#### **1.4.2.3 Resistenz gegen aktiviertes Protein C/ Faktor V-Leiden Mutation**

Die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (aPC-Resistenz) führt auch zu einer verminderten Kontrolle der Thrombinbildung. Dabei kann der Faktor Va, der aktivierte Faktor V, nur ineffizient durch aktiviertes Protein C inaktiviert werden. Die häufigste Ursache ist eine Mutation des Faktor V-Gens, bei der in Position 1691 Guanin durch Adenin ersetzt ist (G 1691 A). Dadurch findet im Protein ein Austausch von Arginin durch Glutamin in Position 506 (Arg 506 Gln) statt [44, 57]. Diese Punktmutation am Faktor V befindet sich in einer Region des Proteins, die für die Bindung von aktiviertem Protein C verantwortlich ist. Hierdurch kommt es zu einer Verminderung der proteolytischen Inaktivierung von Faktor Va durch aktiviertes Protein C [19, 53, 54].

Bei der Thrombinbildung wirkt der Faktor Va zusammen mit Phospholipiden und Calcium als Kofaktor von Faktor Xa. Der Faktor Va hat bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin eine reaktionsbeschleunigende Wirkung auf den Faktor Xa. Zu einer langsameren und verminderten Bildung von Thrombin durch den Faktor Xa kommt es durch die Inaktivierung von Faktor V durch aktiviertes Protein C. Wenn diese Inaktivierung nicht erfolgen kann, kommt es zu einer vermehrten Thrombingenerierung. Darüber hinaus führt die Veränderung des Faktors V zu einer verminderten Kofaktoraktivität bei der Inaktivierung von Faktor VIIIa durch aktiviertes Protein C [38, 54, 55, 58, 59].

#### **1.4.2.4 Mutation des Prothrombins**

Eine Prothrombin-Mutation, mit einem Austausch von Guanin durch Adenin in der Position 20210 des Prothrombin-Gens (G 20210 A), verursacht aus bislang unbekannten Gründen erhöhte Prothrombinspiegel. Es kommt zu vermehrtem prokoagulatorischem Potential, sowie zu einer Behinderung der Inaktivierung von Faktor Va durch aktiviertes Protein C [44, 60].

#### **1.4.3 Defekte des fibrinolytischen Systems**

Die Steuerung des fibrinolytischen Systems erfolgt ebenso wie des plasmatischen Gerinnungssystems über ein Kaskadensystem. Es kontrolliert das Ausmaß der Fibrinbildung und bewirkt die Auflösung des fibrinvernetzten Thrombus. Dieses erfolgt durch Plasmin, das aus Plasminogen gebildet wird. Bei einem Mangel an Plasminogen kommt es zu einer reduzierten Produktion von Plasmin und damit gleichzeitig zu einer verminderten Fibrinolysemöglichkeit [36].

Eine doppelte Funktion besitzt der Faktor XII, da er nicht nur über den intrinsischen Weg der Gerinnungskaskade die Aktivierung dieser bewirkt, sondern gleichzeitig die Fibrinolyse aktiviert. Dadurch kommt es bei einer Reduktion des Faktors zu einer Störung der Verknüpfung von Gerinnung und Fibrinolyse. Diese laufen physiologischerweise nebeneinander ab [19, 28, 38, 61].

#### **1.4.4 Hyperhomocysteinämie**

Ein erhöhter Homocysteinspiegel kann auf einer Genmutation, die in homozygoter Form die Methylentetrahydrofolat-Reduktase betrifft (MTHFR-Mutation), oder auf einer alimentären Störung des Homocystein-Metabolismus durch Folsäuremangel, Vitamin B 12- oder Vitamin B 6-Mangel basieren [62, 63]. Bei Rauchern und im hohen Lebensalter (> 70 Jahre) können erhöhte Homocysteinspiegel nachgewiesen werden [62- 64]. Bei etwa 5-15% der weißen und ostasiatischen Bevölkerung lassen sich eine leichte Hyperhomocysteinämie, verursacht durch die homozygote Mutation des MTHFR-Gens (C 677 T), finden [63]. Dabei wird die Assoziation mit venösen Thrombosen kontrovers diskutiert [64- 66]. Ungeklärt ist aktuell der Mechanismus der Thromboseentstehung. Eine Bedeutung scheint dabei die Störung der Endothelfunktion durch erhöhte Homocysteinspiegel zu haben, aber auch direkte Einflüsse auf das plasmatische Gerinnungssystem sowie auf das fibrinolytische System [28, 64].

Für venöse Komplikationen werden in der Literatur ein Schwellenwert von etwa 19 µmol/l genannt, ab dem von einem erhöhten Risiko für venöse Komplikationen gesprochen wird [20, 65]. Auf dieser Grundlage wird in dieser Studie die leichte Form der Hyperhomocysteinämie nicht zu den Risikofaktoren für venöse Thrombosen gezählt.

#### **1.5 Häufigkeit von ausgewählten hereditären Thrombophilien**

Faktor V-Leiden Mutation tritt bei asymptomatischen Europäern in 6-8% auf. Bei Patienten mit der Diagnose einer Thrombose werden in 30-40% der Fälle eine Faktor V-Leiden Mutation diagnostiziert [19, 33]. Es gibt eine hetero- und eine homozygote Form. Bei der heterozygoten Form ist das Thromboserisiko mit etwa dem 5 bis 10-fachen gegenüber der Normalbevölkerung nur mäßig erhöht. Das Thromboserisiko bei Personen mit einer homozygoten Mutation ist dagegen deutlich erhöht und beträgt etwa das 50 bis 100-fache im Vergleich zur Normalbevölkerung [22, 31, 36]. Vor allem bei der Kombination mit oraler Kontrazeption steigt das Thromboserisiko an [19, 38].



Das Erstereignis einer Thrombose erleiden die meisten Patienten mit thrombophilen Diathesen vor dem 45. Lebensjahr. Noch früher kann es Patienten mit mehreren Defekten oder bei Vorliegen einer homozygoten Faktor V-Leiden Mutation auftreten [57, 60, 67].

Ein erhöhtes Risiko, venöse Thrombosen im Laufe des Lebens zu erleiden, wird in der Literatur auch für asymptotische Träger mit einer positiven Familienanamnese beschrieben. Besonders gefährdet sind Patienten mit einem Antithrombin-Mangel. Das geringste Risiko wurde bei einer heterozygoten Faktor V-Leiden Mutation festgestellt, wenn man den MTHFR-Polymorphismus/ Hyperhomocysteinämie unberücksichtigt lässt [28, 68].

hereditäre thrombophile Diathesen	Risiken asymptotischer Träger für thromboembolische Komplikationen in Prozent pro Jahr
Antithrombin-Mangel	0,87-1,6%
Protein C-Mangel	0,43-0,72%
Protein S-Mangel	0,5-1,65%
Faktor V-Leiden Mutation heterozygot	0,25-0,45%
Prothrombin-Polymorphismus heterozygot	0,55%

**Tab. 2: Risiken asymptotischer Träger für thromboembolische Komplikationen bei verschiedenen hereditären thrombophilen Diathesen pro Jahr [28].**

Alle Patienten mit einer bereits erlittenen venösen Thrombose haben das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden. Bedeutungslos ist dabei, ob ein hereditärer Risikofaktor nachgewiesen wurde oder nicht [28, 38, 57]. Als Risikofaktoren für ein Rezidiv einer venösen Thrombose gelten u.a.: steigendes Lebensalter, männliches Geschlecht, immobilisierte Personen, Tumor-Patienten, Antithrombin-Mangel, Protein C- und Protein S-Mangel, Mehrfachdefekte und homozygote Faktor V-Leiden Mutation [28, 44, 46]. Aus diesen Mechanismen - der verminderten Neutralisation von gebildetem Thrombin, der verminderten Kontrolle der Thrombinbildung, sowie der herabgesetzten Funktion des fibrinolytischen Systems - resultiert eine gesteigerte Neigung zur Ausbildung von thromboembolischen Komplikationen. Diese

Gerinnungsaktivierung lässt aktuell Überlegungen aufkommen, ob sie Einfluss auf Tumorentstehung haben [69, 70]. Zu klären ist, ob Patienten mit thrombophilen Diathesen und daraus resultierender Gerinnungsaktivierung ein erhöhtes Tumorrisiko im Vergleich zu Gerinnungsgesunden bzw. Patienten mit hämorrhagischen Diathesen haben.

Da die Prävalenz einer aPC-Resistenz/ Faktor V-Leiden-Mutation in der Bevölkerung und in Thrombosekollektiven recht hoch ist, sollte dieses mit einer entsprechenden Patientenzahl in unsere Studie repräsentiert werden [71].

Mit der Entdeckung der aPC-Resistenz/ Faktor V-Leiden Mutation, Hyperhomocysteninämie/ MTHFR-Polymorphismus aber auch des Prothrombin-Polymorphismus kann bei Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis in bis zu 50% der Fälle eine thrombophile Diathese diagnostiziert werden [45, 47, 72]. Bei einer zunehmenden Zahl an Patienten werden dadurch auch Kombinationen mehrerer Defekte festgestellt. Patienten, die mehr als einen thrombophilen Gerinnungsdefekt haben, haben ein noch höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse [33].

## **1.6 Hämorrhagische Diathesen**

Sowohl Hämophilie A als auch Hämophilie B werden X-chromosomal rezessiv vererbt, während das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom autosomal vererbt wird. Aufgrund des Erbmechanismus sind bei der Hämophilie A und B fast ausschließlich Männer betroffen. Frauen treten als Konduktorinnen auf [61, 73].

Patienten mit einer Hämophilie weisen eine reduzierte kardiovaskuläre Mortalität auf [74]. Die Prävalenz von Risikofaktoren und das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit einer Hämophilie sind vergleichbar mit der allgemeinen Bevölkerung. Eine Studie von Biere-Rafi et al. äußert daher die Vermutung, dass bei Patienten mit einer Hämophilie die kardiovaskuläre Mortalität reduziert werden kann [75].

### **1.6.1 Hämophilie A**

Bei der Hämophilie A liegt ein Mangel der Faktor VIII-Aktivität vor. Der Faktor VIII ist zentraler Bestandteil in der Blutgerinnungskaskade. Er ist Kofaktor der Serinprotease Faktor IXa, welcher Faktor X aktiviert. Dadurch beschleunigt es auch die Thrombinbildung, was gleichzeitig bedeutet, dass die Aktivierung von Faktor VIII eine Verstärkung der Thrombingenerierung bedeutet. Thrombin verstärkt somit über den Faktor VIII seine eigene Bildung. Durch das aktivierte Protein C sowie durch Neutrophilenelastasen wiederum wird Faktor VIII inaktiviert [19, 61].

Der Schweregrad der Hämophilie A bemisst sich an der Restaktivität [19]. Die Hämophilie A kann sich durch Hämarthrose, Hämatome, Hirnblutungen und Hämaturie äußern [19, 73, 74].

### **1.6.2 Hämophilie B**

Mit etwa 15% der ungefähr 8000 Hämophilie-Patienten in Deutschland ist die Hämophilie B viel seltener anzutreffen als die Hämophilie A [19, 61]. Bei der Hämophilie B handelt es sich um einen Mangel an Faktor IX-Aktivität. Eine eventuelle Blutungsneigung tritt bei Aktivitäten unter 50% auf. Faktor IXa verbraucht sich während der Gerinnung nicht. Faktor IX ist das Proenzym der Serinprotease Faktor IXa, welche zusammen mit Faktor VIIIa, Phospholipiden und u.a. Calcium Faktor X aktiviert. Faktor IXa aktiviert selber Faktor VII und wird seinerseits durch den Komplex Faktor VIIa/ Tissuefactor bzw. Faktor XIa aktiviert. Faktor IXa wird durch Antithrombin inaktiviert [19, 73, 76, 77]. Die klinischen Symptome unterscheiden sich nicht von denen der Hämophilie A [19].

### **1.6.3 von-Willebrand-Jürgens-Syndrom**

Mit einer Häufigkeit von 1% in der Bevölkerung ist das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom die häufigste Gerinnungsstörung. Dabei lässt sich kein Unterschied zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen nachweisen [74]. Beide Geschlechter sind in etwa gleich häufig betroffen [61].

Der von-Willebrand-Faktor wird in den Gefäßendothelien und Megakaryozyten im Knochenmark gebildet. Die Aufgaben des Faktors umfassen neben der Adhäsion der Thrombozyten auch deren Aggregation. Der Faktor stellt die Brücke zwischen dem plasmatischen und den thrombozytären Blutstillungsmechanismen dar.

Die Ursache für die Erkrankung ist entweder ein quantitativer oder qualitativer Defekt des von-Willebrand-Faktors. Sie ist eine Störung des hochmolekularen Teils des Faktor VIII, der identisch mit dem von-Willebrand-Faktor und dem Ristocetin-Kofaktor ist [78, 79]. Bei diesen Patienten ist die primäre Blutstillung nicht vollständig möglich [19]. Patienten mit einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom leiden unter Blutungen wie rezidivierende Epistaxis, Neigung zur Ausbildung von großflächigen Hämatomen, Menorrhagien, Schleimhautblutungen und Hämarthrose [19]. Eine Korrelation zwischen dem laborchemischen Faktor-Wert und der Blutungsneigung ist nicht eindeutig gegeben [80].

## **1.7 Tumor**

Patienten mit malignen Erkrankungen haben gegenüber Gesunden ein deutlich erhöhtes venöses Thromboembolierisiko [81- 83]. Mit absteigender Häufigkeit sind Patienten mit Bronchial-, Pankreas- und Magenkarzinom betroffen. Es zeigt sich darüber hinaus, dass Patienten mit malignen Erkrankungen des zentralen Nervensystems ein besonders hohes Thromboserisiko haben [84- 86].

Die Häufigkeit bei Patienten mit einer diagnostizierten Thrombose, an einer malignen Erkrankung zu leiden, ist deutlich höher als bei Patienten ohne thromboembolisches Ereignis [87, 88]. Für Tumorpatienten zeigen Sektionsstatistiken doppelt so viele thromboembolische Ereignisse im Vergleich zu Patienten ohne maligne Erkrankung [89]. Thrombosen können auch asymptomatisch bei Karzinompatienten auftreten [90]. Insgesamt hängt das Thromboserisiko bei Tumorpatienten vom Tumortyp und dessen Stadium, sowie von der Tumorthherapie ab. Zusätzlich spielen vorherige Risikofaktoren eine Rolle [24]. Das Primär-Thrombose Risiko ist bei Tumorpatienten hoch, aber es besteht auch ein etwa 3- bis 5-fach erhöhtes Thrombose-Rezidiv Risiko im Vergleich zu Nicht-Tumor Patienten [69, 86].

Heute ist bekannt, dass Thromboembolien bei hospitalisierten Tumorpatienten die zweit häufigste Todesursache darstellen [86, 91]. Die Mortalität ist bei Tumorpatienten, die eine venöse Thromboembolie erleiden, höher als bei Tumorpatienten ohne venöse Thromboembolie [12, 15, 81].

Neuere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass es enge Verknüpfungen zwischen Gerinnungsaktivierung, Tumorentstehung und Tumorwachstum gibt [8, 65, 69, 70].

## **1.8 Tumor und Hämostasesystem**

In der Klinik ist die Diagnose Thrombose oft eng mit Tumorerkrankungen verknüpft [26]. Eine Thrombose ist nicht selten das erste klinische Tumor-Zeichen. Bei 10% der Patienten mit „idiopathischen Thrombosen“ wird binnen 2 Jahren nach der Thrombose-Diagnose eine maligne Erkrankung nachgewiesen [92]. Bei Tumorpatienten sind thromboembolische Komplikationen häufig, selten sind es hämorrhagische [5, 83]. Gerinnungsveränderungen sind bei 90% aller Tumorpatienten nachweisbar [93- 95].

Tumorzellen selbst bilden Faktoren, die die Gerinnungskaskade und Gewebefaktoren aktivieren. In einem komplexen und multifaktoriellen Zusammenspiel kommt es zu einer Veränderung des Gerinnungssystems. Tumorzellen bilden zum Beispiel Cancer-Prokoagulantien oder Tissue Factor. Zusätzlich erfolgen Interaktionen zwischen Tumorzellen, Endothelzellen, Makrophagen und Thrombozyten. Es kommt zur Aktivierung des Gerinnungssystems und zum Risiko einer thromboembolischen Komplikation [9, 65, 96]. Durch therapeutische Maßnahmen wie Chemotherapeutika oder Operationen kommt es zu einer prokoagulatorischen Wirkung am Endothel [95, 97, 98]. Als Abwehrmechanismus gegen den Tumor erfolgt eine Zytokinausschüttung sowie vermehrte Produktion von Tissue Factor über vermehrte Monozyten. Eine Endothelaktivierung wird ebenfalls bewirkt. Insgesamt kommt es zu einem gesteigerten Anfall von Thrombin und zu einem damit verbundenen erhöhten Thromboembolierisiko [65, 93, 94].

Die Tumormasse benötigt zur ausreichenden Versorgung neue Blutgefäße, die über die exprimierten Botenstoffe gebildet werden. Der Tumor selbst kann die

Angiogenese stimulieren und führt zu Gefäßveränderungen [8, 65]. Durch die Tumorausdehnung erfolgt eine Invasion in das Gefäß. Essentiell ist dieses auch zur Metastasierung [83]. Es trägt darüber hinaus zu den infiltrativen und metastasierenden Eigenschaften des Tumors bei. Über die Blutstrombahn können Tumorzellen im Körper gestreut werden und somit eine Metastasenbildung ermöglichen [9]. Die Ausdehnung des Karzinoms kann selten auch zu einer tumorbedingten Kompression von Gefäße führen. Dieses Phänomen tritt häufiger bei abdominellen Lymphomen auf. Damit kommt es zu einer Verlangsamung des Blutstroms und es resultiert eine Abflussbehinderung [49, 90, 99]. Strömungsveränderungen treten auch durch Immobilität oder Exsikkose auf [8, 100]. Es bestehen enge Zusammenhänge zwischen Thrombose und Tumorerkrankung. Die Inzidenz der symptomatischen venösen thromboembolischen Ereignisse bei Tumorpatienten beträgt etwa 15% [82]. Direkt und indirekt tragen Tumoren zur Gerinnungsaktivierung bei und erhöhen damit auch das Risiko von Thrombosen. Möglicherweise ist Gerinnungsaktivierung auch initial für die Onkogenese verantwortlich [8, 70].

## 1.9 Fragestellung

Eine Aktivierung des Gerinnungssystems kann bei fast allen Patienten mit malignen Erkrankungen nachgewiesen werden. Die Gerinnungsaktivierung bei Tumorpatienten trägt einerseits zur Thromboseneigung dieser Patienten bei, beeinflusst aber auch Tumorwachstum und Ausbreitung [5, 65].

Vor dem Hintergrund der engen Verbindung zwischen Tumorwachstum, Gerinnungsaktivierung und daraus resultierendem erhöhtem Thromboembolierisiko wurden Patienten aus der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen retrospektiv untersucht. Es sollten dabei folgende Fragen in einer explorativen Untersuchung evaluiert werden:

- Haben Patienten mit thrombophilen Diathesen im Vergleich zu Patienten mit hämorrhagischen Diathesen und Gerinnungsgesunden vermehrt maligne Erkrankungen?
- Besteht ein Unterschied im Auftreten von malignen Erkrankungen zwischen Männern und Frauen bei Patienten mit thrombophilen Diathesen, mit hämorrhagischen Diathesen und Gerinnungsgesunden?
- Geht gehäuftes Auftreten der Thromboserisikofaktoren, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Rauchen und Einnahme von Kontrazeptiva, mit einem vermehrten Auftreten von Tumorerkrankungen einher?
- Haben die Angehörigen 1. Grades (Eltern) vermehrt maligne Erkrankungen?
- Liegt ein gehäuftes Auftreten von Tumorerkrankungen und Thrombosen bei Angehörigen 1. Grades (Eltern) vor?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

In die vorliegende Studie wurden initial 610 Patienten aufgenommen, die sich alle zwischen Januar 2000 und März 2004 in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt hatten. Sie ließen sich auf Grund von Gerinnungsstörungen bei ihnen selbst oder zum Ausschluss einer in der Familie aufgetretenen Erkrankung untersuchen.

Ein Ethikvotum wurde nicht eingeholt, da die Labordiagnostik initial aufgrund von anderen medizinischen Gründen, die mit dieser Studie nichts zu tun hatten, durchgeführt wurde. Auf diese wurde erst zurückgegriffen, nachdem die Patienten die schriftliche Umfragen mittels Fragebogens zurückgesandt hatten und dieser verwertbar ausgewertet werden konnte. Dafür war es 2004 unüblich ein Ethikvotum einzuholen.

### **2.2 Datenerhebung der Patienten**

Die Datenerhebung basierte auf der retrospektiven Analyse der Ambulanzakten vorgenannter Patienten. Daraus wurden Daten zur Person, Anamnese und Untersuchung, sowie Ergebnisse von Laborbestimmungen gewonnen. Letztere bildeten die Grundlage für die Zuordnung der Patienten zu den Gruppen.

#### **2.2.1 Klinische Daten**

Die erfassten Daten zu den Patienten sind Alter und Geschlecht.

Aus der Anamnese und den Untersuchungsbefunden wurde ermittelt, ob eine thrombophile oder hämorrhagische Diathese vorliegt. Darüber hinaus wurde das Vorliegen eines thromboembolischen Ereignisses in der Vergangenheit oder aktuell erfasst.



### **2.2.2 Festlegung: thrombophile Diathesen**

Als thrombophile Diathesen wurden unterschieden

- Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (aPC-Resistenz)/ Faktor V- Leiden Mutation
- Mehrfache thrombophile Defekte

Patienten die unter dem Begriff „mehrfache thrombophile Defekte“ zusammengefasst wurden, haben einen Kombinationsdefekt aus einem Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, Faktor XII-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom, aPC-Resistenz/Faktor V-Leiden Mutation, Prothrombin-Polymorphismus oder einer Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Mutation. Es wurden nur Doppeldefekte in die Studie mit aufgenommen.

In der Patientendatei der Gerinnungsambulanz ließen sich Patienten mit Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (aPC-Resistenz)/ Faktor V Leiden-Mutation als einen großen Einzelrepräsentant der thrombophilen Diathesen finden. Dieses entspricht damit auch Studien, die den Defekt als einen häufigen beschreiben. Da Patienten mit Kombinationsdefekten ein höheres Thromboserisiko haben, da an mehreren Stellen die Gerinnungsaktivierung verstärkt wird, bilden sie einen weiteren Bestandteil der Gruppe mit thrombophilen Diathesen.

### **2.2.3 Festlegung: hämorrhagische Diathesen**

Als hämorrhagische Diathesen wurden unterschieden

- Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel)
- Hämophilie B (Faktor IX-Mangel)
- von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

### **2.2.4 Festlegung: Gerinnungsgesunde**

Als Gerinnungsgesunde wurden Personen definiert

- zum Studienzeitpunkt ohne nachweisbaren Gerinnungsdefekt

## **2.3 Laborverfahren**

Bei allen Patienten wurde beim Primärkontakt Blutbild, Gerinnungsparameter (Quick, INR, PTT), Elektrolyte, Leberwerte und Entzündungsparameter untersucht.

### **2.3.1 Diagnostik: thrombophile Diathesen**

Zur Diagnostik von thrombophilen Diathesen wurden Bestimmungen von Antithrombin (AT), Protein C und Protein S, Resistenz gegen aktiviertes Protein C (aPC Resistenz/ Faktor V-Leiden Mutation), Antiphospholipid-Antikörper und Homocystein mit der Zusatzbestimmung auf MTHFR (C677T) Polymorphismus und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) durchgeführt. Zusätzlich wurden der Quick-Wert (Thromboplastinzeit) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt.

### **2.3.2 Diagnostik: hämorrhagische Diathesen**

Für die Diagnostik der hämorrhagischen Diathesen wurde der Faktor VIII:c (Hämophilie A), Faktor IX (Hämophilie B), von-Willebrand-Faktor, Prothrombinzeit (Quick-Wert), partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Thrombozytenzahl bestimmt.

## 2.4 Fragebogen

Für die weitere Durchführung der Studie wurde ein Fragebogen erstellt. Er umfasste zum einen Angaben zur Person, zum anderen Angaben zu Verwandten 1. Grades (Eltern).

An 610 Patienten, die die Kriterien einer der Gruppen dieser Studie erfüllten, wurde ein Fragebogen geschickt. Die ausgewählten Patienten hatten sich bis März 2004 in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt. Laborchemisch war eine thrombophile, hämorrhagische Diathese oder kein Gerinnungsdefekt nachgewiesen worden.

Mittels dieses Fragebogens (siehe Abbildung 4, „Fragebogen zur eigenen Person“) wurde nach Tumorerkrankungen gefragt. Falls eine Tumorerkrankung bestand, wurde um Angaben zu der Tumorart und um den Zeitraum des Bekanntseins gebeten.

Zusätzlich wurden mögliche Risikofaktoren erfragt:

- Diabetes mellitus
- Fettstoffwechselkrankheit
- Genuss von Tabakwaren
- Einnahme von Kontrazeptiva (bei weiblichen Personen)

Bei den letzten beiden Fragen wurde auch nach dem Zeitraum der Einnahme gefragt.

### Fragebogen zu Ihrer Person

Bitte kreisen Sie die für Sie zutreffende Antwort ein!

1. Ist bei Ihnen eine Tumorerkrankung bekannt?                      Ja                      Nein  
    Wenn ja, seit wann? .....  
    Wenn ja, um was für einen Tumor handelt es sich? .....
2. Haben Sie geraucht oder rauchen Sie im Moment?                      Ja                      Nein  
    Wenn ja, wie viele Jahre rauchen Sie/haben Sie geraucht? .....
3. Ist bei Ihnen eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) bekannt?                      Ja                      Nein
4. Ist bei Ihnen eine Fettstoffwechselstörung bekannt?                      Ja                      Nein

Bei Frauen:

5. Haben Sie die Antibabypille eingenommen?                      Ja                      Nein  
    Wenn ja, über wie viele Jahre haben Sie diese eingenommen

**Abb. 4: „Fragebogen zur eigenen Person“.**

Dieser Fragebogen wurde allen Patienten mit laborchemisch nachweisbaren thrombophilen oder hämorrhagischen Diathese oder keinem Gerinnungsdefekt. Sie mussten sich darüber hinaus bis März 2004 in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt haben. Es sind Angaben und Fragen zur eigenen Person.

Dieser Fragebogen wurde jedem Patienten zugeschickt mit der Bitte, ihn auszufüllen und zurück zu senden. Mit dem zweiten Teil des Fragebogens (siehe Abbildung 5, „Fragebogen zu den Eltern“) wurde um Angaben zu Verwandten 1. Grades (Eltern der Person) gebeten. Dazu sollten die Geburtsjahre beider Elternteile und falls verstorben, die Sterbejahre und Todesursachen angegeben werden. Weitere Fragen zielten auf eine Tumorerkrankung bei den Eltern ab. War eine Tumorerkrankung bekannt, sollten Angaben über die Art gemacht werden. Mit einer weiteren Frage wurde nach einer durchgemachten Thrombose und abschließend nach der Einnahme von Antikoagulanzen der beiden Elternteile gefragt.

### Fragebogen zu Ihren Eltern

Bitte kreisen Sie auch hier die zutreffenden Antworten ein!

Geburtsjahr Ihrer Mutter: .....

Geburtsjahr Ihres Vaters: .....

1. Hat einer Ihrer Elternteile schon einmal eine Thrombose gehabt?

Mutter:            Ja                    Nein                    weiß nicht

Vater:            Ja                    Nein                    weiß nicht

2. Nimmt einer Ihrer Elternteile gerinnungshemmende Mittel ein (Heparin, Marcumar, ...)?

Mutter:            Ja                    Nein                    weiß nicht

Vater:            Ja                    Nein                    weiß nicht

3. Ist bei einem Ihrer Elternteile eine Tumorerkrankung bekannt und wenn ja, um was für einen Tumor handelt es sich?

Mutter:            Ja, .....

Nein

Vater:            Ja, .....

Nein

4. Wenn ein oder vielleicht beide Elternteile schon verstorben sind, was war die Todesursache?

Mutter: .....

Todesjahr der Mutter: .....

Vater: .....

Todesjahr des Vaters: .....

#### **Abb. 5: „Fragebogen zu den Eltern“.**

Dieser Fragebogen wurde allen Patienten mit laborchemisch nachweisbaren thrombophilen oder hämorrhagischen Diathese oder keinem Gerinnungsdefekt. Sie mussten sich darüber hinaus bis März 2004 in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt haben. Es sind Angaben zu den Verwandten 1. Grades (Eltern der Person).

Auch dieser Fragebogen wurde jedem Patienten zugeschickt mit der Bitte, ihn auszufüllen und zurück zu senden.

Ein Ausschlusskriterium war ein nicht zurückgesandter Fragebogen. Daher wurden insgesamt nur 391 der 610 angeschriebenen Patienten in die Studie eingeschlossen.

## **2.5 Einteilung der Gruppen**

Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Die Gruppen B und C dienten als Kontrollgruppen. Die Gruppe A umfasst Patienten mit thrombophilen Diathesen, Gruppe B Patienten mit hämorrhagischen Diathesen und Gruppe C schließt Gerinnungsgesunde ein. Dazu wurden jeder Gruppe die jeweiligen Verwandten 1. Grades zu geordnet.

### **2.5.1 Gruppe A: thrombophile Diathesen**

Zur Gruppe A zählen Patienten, die eine Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (aPC-Resistenz)/ Faktor V Leiden-Mutation oder eine Kombination von thrombophilen Defekten (Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, Faktor XII-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom, aPC-Resistenz/Faktor V-Leiden Mutation, Prothrombin-Polymorphismus oder einer Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Mutation) haben.

### **2.5.2 Gruppe B: hämorrhagische Diathesen**

Die Gruppe B enthält Patienten mit hämorrhagischen Diathesen. Die Patienten haben entweder eine Hämophilie A-, Hämophilie B- oder ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom.

### **2.5.3 Gruppe C: Gerinnungsgesunde**

Gruppe C beinhaltet Gerinnungsgesunde. Sie haben zum Zeitpunkt der Datenerhebung keinen nachweisbaren Gerinnungsdefekt, sind ohne klinische Symptome und an keiner Thrombose erkrankt.

## 2.6 Patientenkollektiv

	weibliche Personen	männliche Personen	Gruppenstärke
Gruppe A	108	54	162
Gruppe B	57	42	99
Gruppe C	100	30	130
<b>Anzahl insgesamt</b>	<b>265</b>	<b>126</b>	<b>391</b>

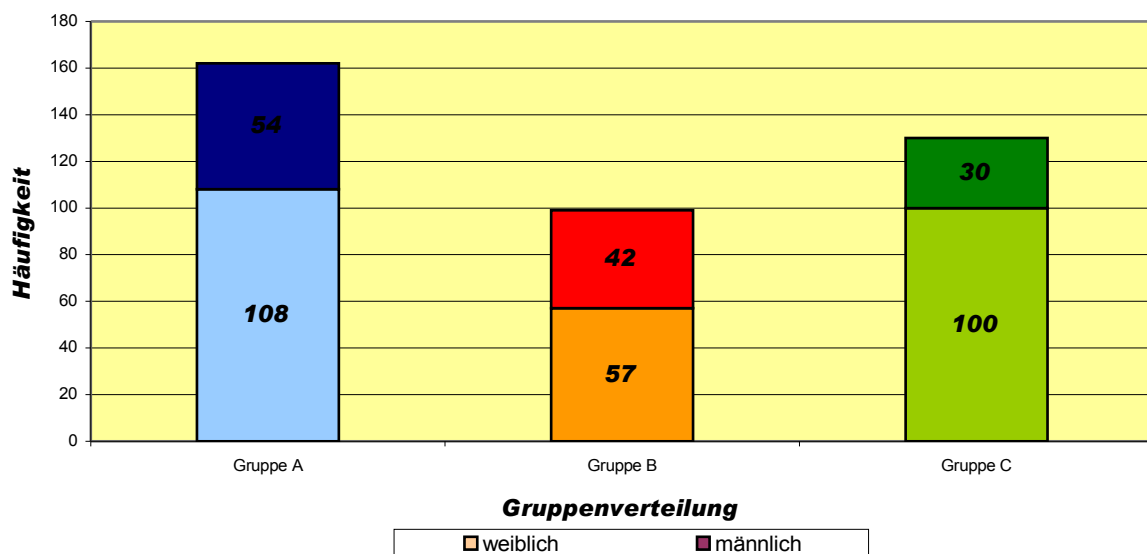
**Tab. 3: Das Patientenkollektiv dieser Studie mit der Aufgliederung in die 3 Gruppen.**

Gruppe A: thrombophile Diathesen,

Gruppe B: hämorrhagische Diathesen,

Gruppe C: Gerinnungsgesunde.

Weiterhin zeigt die Tabelle die Geschlechterverteilung insgesamt und innerhalb der einzelnen Gruppen sowie die Gesamtanzahl der Studienteilnehmer.



**Abb. 6: Das Patientenkollektiv in der Studie mit der Aufgliederung in die 3 Gruppen.**

Die Säulen der Gruppe A: thrombophile Diathesen sind blau (hell- und dunkelblau), die der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen in rot (rot und orange) und die der Gruppe C: Gerinnungsgesunde in grün (hell- und dunkelgrün).

Ebenso wird eine Geschlechterverteilung insgesamt und innerhalb der einzelnen Gruppen gezeigt. Die dunkleren Farben stehen für die männlichen Patienten und die helleren Farben für die weiblichen Personen.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Die Daten wurden generiert zum einen aus den klinischen Untersuchungen mit den durchgeführten Gerinnungsuntersuchungen, sowie dem durchgeführten Fragebogen. Diese Daten wurden in Excel-Tabellen erfasst und anschließend in das Statistik-Programm SPSS überspielt. Mit den gewonnenen Ergebnissen konnte eine Aufstellung angefertigt werden, aus der ersichtlich ist, in welcher Häufigkeit die einzelnen Kriterien auftreten. Die Häufigkeiten wurden zunächst für die einzelnen Kriterien in den einzelnen Gruppen ausgewertet. Anschließend erfolgte der Vergleich zwischen den Gruppen.

Untersucht wurde, ob zwischen thrombophilen (Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C oder Doppeldefekten) und hämorrhagischen Diathesen (Hämophilie A und B, von-Willebrand-Jürgens-Syndrom) sowie Gerinnungsgesunden ein Unterschied in der Auftretenshäufigkeit von Tumorerkrankungen existiert, sowie Unterschiede in Risikofaktoren nachweisbar sind.

Darüber hinaus wurden Auftretenshäufigkeiten bei Verwandten 1. Grades bezüglich Todesursachen, Tumorerkrankungen, Thrombosen und Medikamenten ausgewertet. In Zusammenarbeit mit dem Zentrum für medizinische Informatik des Uniklinikum Gießen und Marburg erfolgt die gesamte Auswertung. Als statistisches Verfahren dienen bei dieser explorativen Auswertung vor allem der exakte Test nach Fisher für Häufigkeitsanalysen.



### **3. Ergebnisse**

391 von 610 angeschriebenen Patienten, 64,1% (264 weiblich und 127 männlich), haben den Fragebogen ausgefüllt und verwertbar zurückgeschickt und wurden damit in die Studie eingeschlossen. Die teilnehmenden Patienten sind zum Erfassungszeitpunkt zwischen 7 und 81 Jahre alt, bei einem Mittelwert von 42,6 Jahren.

Alle Patienten hatten sich, auf Grund von Gerinnungsstörungen bei ihnen selbst oder zum Ausschluss einer in der Familie aufgetretenen Erkrankung, zwischen Januar 2000 und März 2004 in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt.

Bei 3 der 610 Fragebögen (0,5%) ist eine Auswertung nicht möglich, da sie keinem Patienten mehr zugeordnet werden können. 3 der 610 Fragebögen (0,5%) kamen mit Sterbeurkunde und unausgefülltem Fragebogen zurück und können daher nicht ausgewertet werden. Bei 87 der 610 der Patienten (14,3%) wurde der Brief ungeöffnet zurückgesandt, da keine aktuelle Adresse ausfindig gemacht werden konnte. Von 126 der 610 verschickten Briefe (20,7%) erhielten wir keinerlei Rückmeldung.

#### **3.1 Gruppe A: thrombophile Diathesen**

##### **3.1.1 Patienten der Gruppe A**

162 von 253 angeschriebenen Patienten (64%) haben den Fragebogen zurückgesandt, 108 weiblich und 54 männlich. Zum Erfassungszeitpunkt sind sie zwischen 12 und 78 Jahre alt, mit einem Mittelwert von 47,3 Jahren.

72 der 162 Patienten (44,4%) haben eine aPC-Resistenz, 49 weiblich und 23 männlich. 90 der 162 Patienten (55,6%) haben einen Doppeldefekt, 59 weiblich und 31 männlich.

9 der 162 Patienten (5,6%) erkrankten an einer malignen Erkrankung, 6 weiblich und 3 männlich. Von den 9 Tumorpatienten haben 5 Patienten (2 männlich und 3 weiblich) eine aPC-Resistenz und 4 Patienten (1 männlich und 3 weiblich) einen

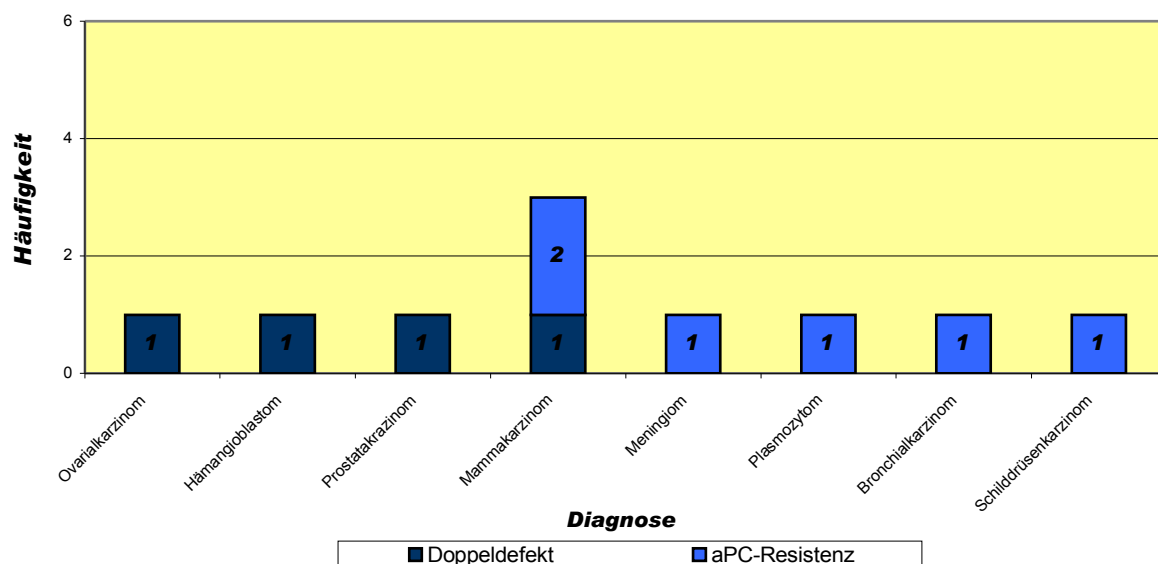
Doppeldefekt. Die maligne Erkrankung war 1 bis 10 Jahre bekannt, Mittelwert 4,1 Jahre. Die 9 Tumorpatienten sind zwischen 43 und 74 Jahre alt, im Mittel 57,9 Jahre alt. Eine aPC-Resistenz-Patientin erkrankte sowohl an einem Mammakarzinom als auch an einem Schilddrüsenkarzinom.

Die Tabelle 6 und Abbildung 7 zeigen die Verteilung der Tumorerkrankungen.

	Ovarialkarzinom	Hämangioblastom	Prostatakarzinom	Mammakarzinom	Meningiom	Plasmozytom	Bronchialkarzinom	Schilddrüsenkarzinom
Doppeldefekt	1	1	1	1	0	0	0	0
aPC-Resistenz	0	0	0	2	1	1	1	1
Summe der Diagnosen	1	1	1	3	1	1	1	1

**Tab. 4: Verteilung der Tumorerkrankungen der Patienten der Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

Dargestellt ist die Häufigkeit von Tumorerkrankungen bei Patienten mit einer thrombophilen Diathese. Insgesamt erkrankten 9 von 162 Patienten mit einer thrombophilen Diathese an einer malignen Erkrankung; 4 mit einem Doppeldefekt und 5 mit einer aPC-Resistenz. Eine aPC-Resistenz-Patientin erkrankte sowohl an einem Mamma- als auch an einem Schilddrüsenkarzinom, daraus resultiert in der Gesamtsumme 10.

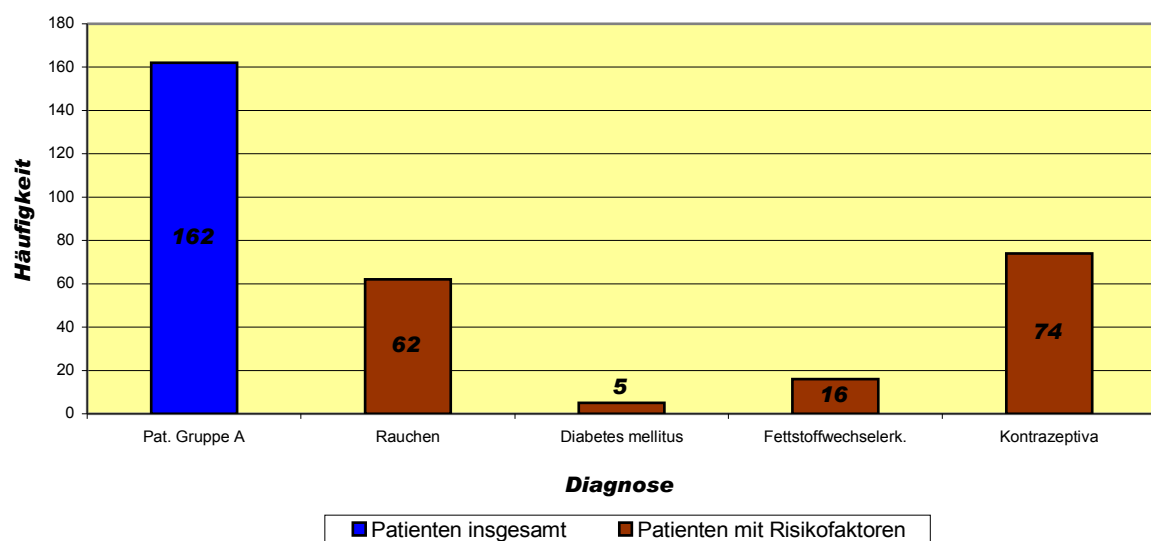


**Abb. 7: Verteilung der Tumorerkrankungen der Patienten der Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

Die einzelnen Säulen stellen die Häufigkeiten der aufgetretenen Tumorerkrankungen dar. Insgesamt erkrankten 9 von 162 Patienten mit einer thrombophilen Diathese an einer malignen Erkrankung; 4 mit einem Doppeldefekt und 5 mit einer aPC-Resistenz. Eine aPC-Resistenz-Patientin erkrankte sowohl an einem Mamma- als auch an einem Schilddrüsenkarzinom.

Alle Patienten dieser Gruppe haben bereits eine Thrombose erlitten. Das Durchschnittsalter beim Erleiden des ersten thrombotischen Ereignisses liegt bei den Frauen bei 34,0 Jahren, bei den Männern bei 41,9 Jahren.

Zu den erfragten Risikofaktoren gaben 62 der 162 Patienten (38,3%) an, dass sie 2 bis 40 Jahre geraucht hatten, im Mittel bei 17,9 Jahre. Ein Diabetes mellitus ist bei 5 Patienten (3,1%) und eine Fettstoffwechselerkrankung bei 16 Patienten (9,9%) bekannt. 74 der 109 Patientinnen (45,7%) haben über einen Zeitraum von 1 bis 38 Jahren, im Mittel 8,5 Jahre, Kontrazeptiva eingenommen.



**Abb. 8: Risikofaktoren der Patienten der Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

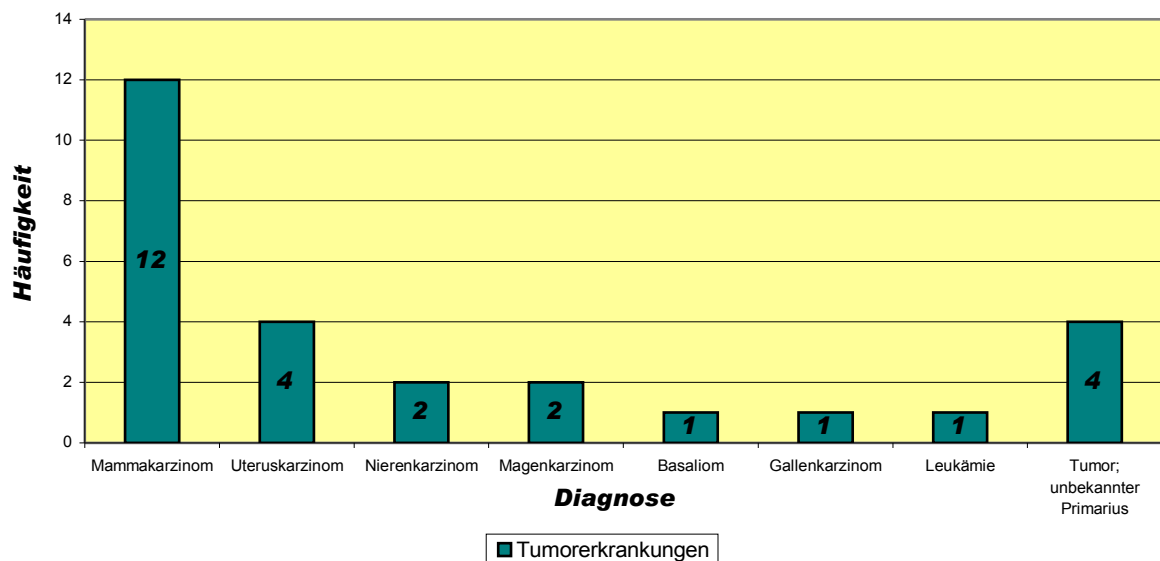
Die erste Säule stellt die Anzahl der Patienten der Gruppe A dar. Die anderen 4 Säulen zeigen die Auftretenshäufigkeit der einzelnen untersuchten Risikofaktoren für Thrombosen (Rauchen, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselerkrankung und Kontrazeptiva) bei den Patienten mit einer thrombophilen Diathese.

### 3.1.2 Verwandte 1. Grades (Eltern) der Gruppe A

#### 3.1.2.1 Mütter der Gruppe A

Angaben zum Alter wurden bei 157 der 162 Mütter (96,9%) gemacht. Zum Erfassungszeitpunkt sind die Mütter 36 bis 94 Jahren alt, im Mittel 68,3 Jahre. Bei 27 der 162 Mütter (16,7%) ist eine maligne Erkrankung bekannt. Diese Mütter sind zwischen 40 und 91 Jahre alt.

Die Häufigkeit und Verteilung der Tumorerkrankungen sind in Abbildung 9 dargestellt.



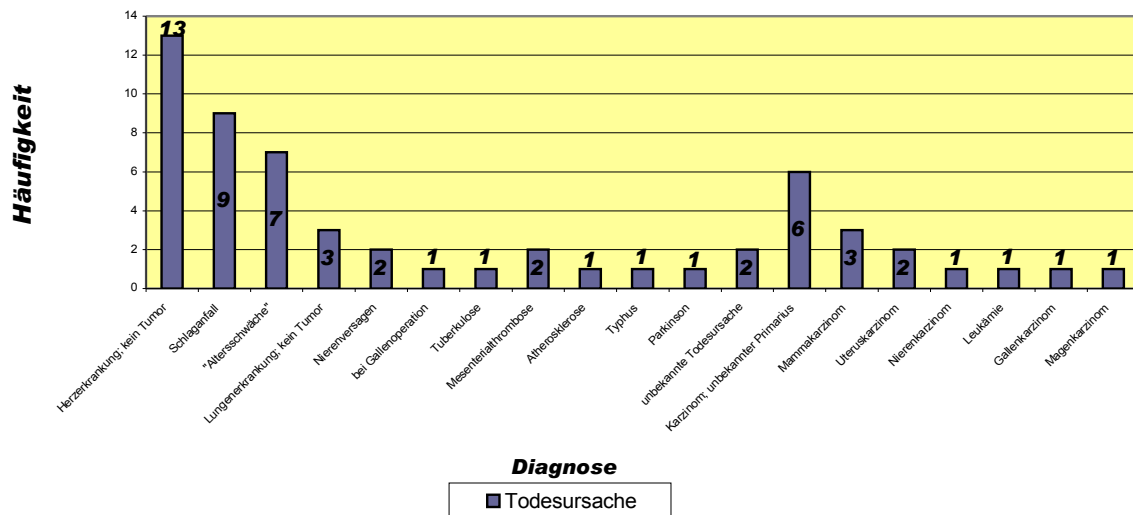
**Abb. 9: Tumorverteilung der Mütter der Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

Die einzelnen Säulen zeigen die Auftretenshäufigkeiten der einzelnen aufgetretenen Tumorerkrankungen der Mütter der Patienten mit thrombophilen Diathesen. Bei 27 der 162 Mütter ist eine maligne Erkrankung bekannt.

Eine Thrombose haben 4 der 27 Mütter (14,8%) mit einer Tumorerkrankungen erlitten. Davon hatten 3 Mütter ein Mammakarzinom und eine ein Nierenkarzinom. Bei 6 der 27 Mütter (22,2%) waren keine Angaben zu einer möglicherweise durchgemachten Thrombose gemacht worden. Eine Thrombose wurde bei 40 der 162 Mütter (24,7%) diagnostiziert, bei weiteren 16 Müttern war keine genaue Angabe vorhanden. Gerinnungshemmende Medikamente haben 18 Mütter (11,1%) eingenommen und bei weiteren 23 Müttern konnten die Kinder keine Angaben machen.

Bei der Datenerhebung sind 58 der 162 Mütter (35,8%) verstorben. Sie verstarben im Alter zwischen 36 und 94 Jahren, im Durchschnitt mit 70,6 Jahren. Bei 2 der 58 Verstorbenen wurden keine Angaben zur Todesursache gemacht. Insgesamt verstarben 15 Mütter (26,8%) an einer malignen Erkrankung.

Die Abbildung 10 zeigt die Häufigkeit der unterschiedlichen Todesursachen.



**Abb. 10: Todesursachen der Mütter der Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

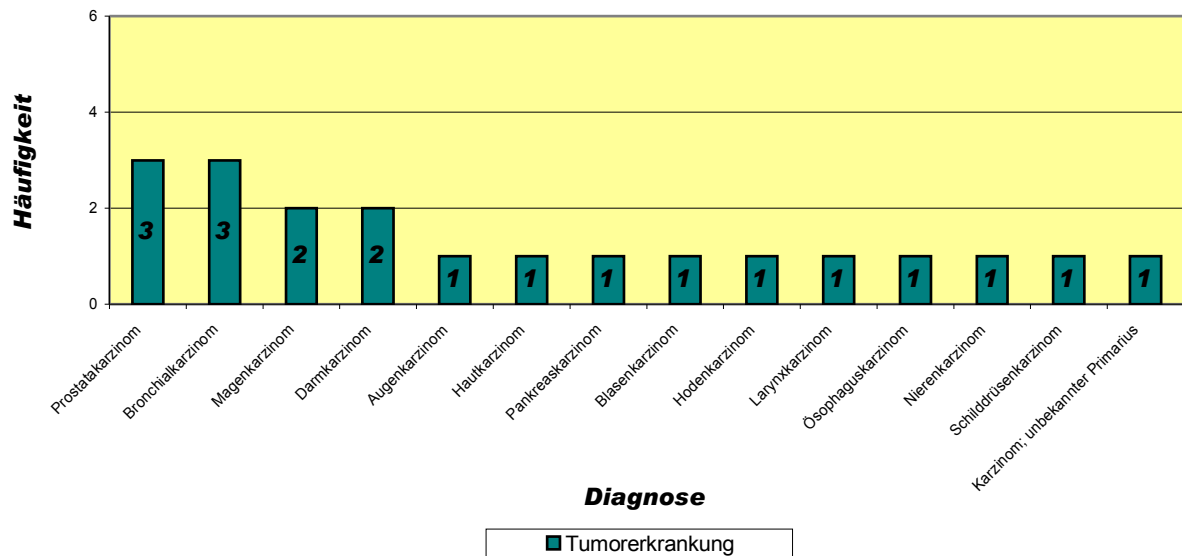
Die einzelnen Säulen zeigen die Häufigkeit der einzelnen Todesursachen der Mütter der Patienten mit thrombophilen Diathesen.

58 der 162 Mütter sind bei der Datenerhebung bereits verstorben. Todesursache war bei 15 der 58 Verstorbenen eine maligne Erkrankung.

### 3.1.2.2 Väter der Gruppe A

154 der 162 Väter (95,1%) sind zwischen 25 und 91 Jahren alt, im Durchschnitt 66,1 Jahre alt, bei einem Median von 68 Jahren. Bei 8 der 162 (4,9%) Väter wurden keine Angaben zum Alter gemacht. Eine maligne Erkrankung ist bei 20 der 162 Väter (12,3%) bekannt. Diese Väter sind zwischen 25 und 83 Jahre alt, im Durchschnitt 65,5 Jahre alt.

Die Tumorart und deren Häufigkeit zeigt die Abbildung 11.



**Abb. 11: Tumorverteilung der Väter der Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

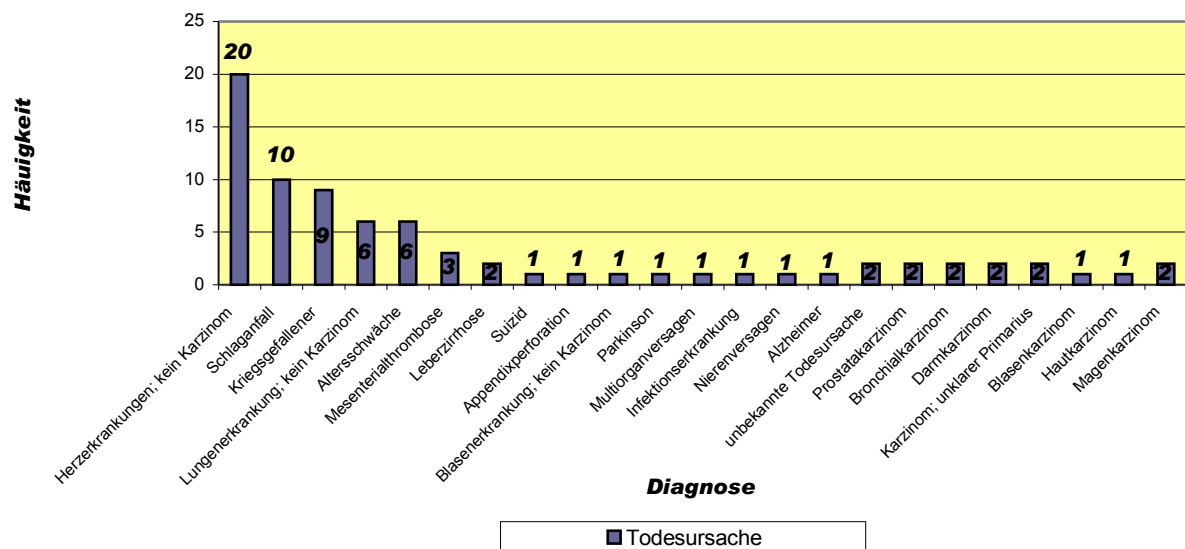
Die Säulen zeigen die Häufigkeit der aufgetretenen Tumorerkrankungen bei den Vätern der Patienten mit thrombophilen Diathesen.

Bei 20 der 162 Väter ist eine Tumorerkrankung bekannt.

Eine Thrombose wurde bei 3 der 20 Väter (15%) mit einer bekannten Tumorerkrankung zusätzlich diagnostiziert. Insgesamt erlitten 33 der 162 Väter (20,4%) eine Thrombose. Bei weiteren 12 Vätern konnten dazu keine Angaben gemacht werden. 16 Väter (9,9%) haben gerinnungshemmende Medikamente eingenommen, und bei weiteren 36 Vätern (22,2%) konnten dazu keine Angaben gemacht werden.

Bei der Erhebung der Daten sind 80 Väter (49,4%) verstorben. Zum Todeszeitpunkt waren sie zwischen 28 und 91 Jahre alt, im Durchschnitt 66,6 Jahre alt. Bei 2 Verstorbenen wurden keine Angaben über das Alter gemacht und bei weiteren 2 Verstorbenen wurden keine Angaben zur Todesursache gemacht. Insgesamt verstarben 12 Väter (15,4 %) an einer malignen Erkrankung.

Die Abbildung 12 zeigt die einzelnen Todesursachen und deren Häufigkeiten.



**Abb. 12: Todesursachen der Väter der Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

Die Säulen zeigen die Häufigkeit der Todesursachen der Väter der Patienten mit thrombophilen Diathesen.

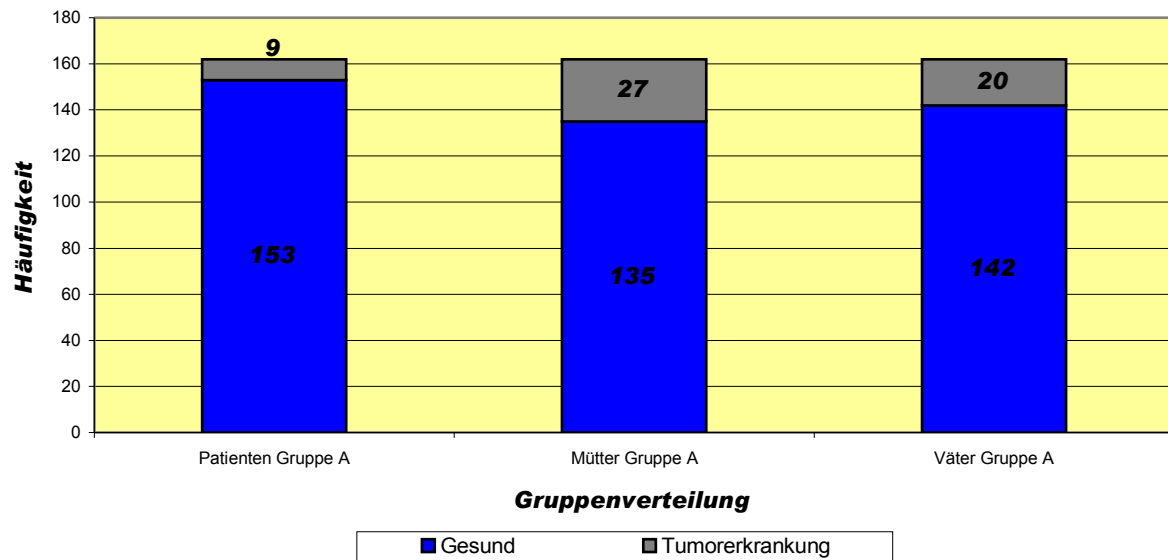
80 der 162 Väter waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben. Bei 2 der 162 Väter konnte keine Todesursache zugeordnet werden. Todesursache waren bei 12 der 80 Verstorbenen eine maligne Erkrankung.

### 3.1.3 Patienten und Verwandte 1. Grades (Eltern) der Gruppe A

	<u>Patienten</u> Gruppe A	<u>Mütter</u> Gruppe A	<u>Väter</u> Gruppe A	Summe der Diagnose
„Gesund“	153	135	142	430
Tumorerkrankung	9	27	20	56
<b>Summe der Personen</b>	<b>162</b>	<b>162</b>	<b>162</b>	<b>486</b>

**Tab. 5: Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

Dargestellt wird die Aufteilung und der Vergleich von Tumorerkrankungen bei den Patienten mit thrombophilen Diathesen, deren Mütter und Väter.



**Abb. 13: Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

Die Abbildung zeigt den Vergleich von Tumorerkrankten zwischen den Patienten mit thrombophilen Diathesen, deren Mütter und Väter. Die Säulen stellen in blau die Anzahl ohne Tumorerkrankung und in grau die Tumorerkrankten in der Gruppe der thrombophilen Diathesen dar.



	<u>Tumorerkrankung</u>	<u>Thrombose</u>
<u>162 Mütter</u>		<b>3 positiv</b>
	<b>11 positiv</b>	7 negativ
		<b>25 positiv</b>
	91 negativ	61 negativ
		<b>1 positiv</b>
	<b>16 positiv</b>	10 negativ
58 Verstorbene		<b>8 positiv</b>
	37 negativ	20 negativ
		<b>1 positiv</b>
	<b>5 positiv</b>	4 negativ
		<b>14 positiv</b>
	70 negativ	50 negativ
<u>162 Väter</u>		<b>2 positiv</b>
	<b>15 positiv</b>	12 negativ
80 Verstorbene		<b>15 positiv</b>
	58 negativ	35 negativ

**Tab. 6: Eltern der Gruppe A: thrombophile Diathesen.**

Die Tabelle zeigt die Aufgliederung in Absolutzahlen von Tumorerkrankungen und Thrombosen bei den Müttern, Lebenden und Verstorbenen, als auch bei den Vätern, Lebende und Verstorbene. Darüber hinaus wird das gleichzeitige und getrennte Auftreten von Tumorerkrankung und Thrombose bei den Elternteilen dargestellt.

In dieser Tabelle sind die Angaben in den Fragebögen mit der Bezeichnung „weiß ich nicht“ nicht mit aufgeführt und führen daher bei der Addition der Spalten und Zeilen nicht immer zu der kompletten Anzahl der Mütter bzw. der Väter.

## **3.2 Gruppe B: hämorrhagische Diathesen**

### **3.2.1 Patienten der Gruppe B**

99 von 159 angeschriebenen Blutungspatienten (62,3%) haben den Fragebogen auswertbar zurückgeschickt, 56 weiblich und 43 männlich. Zum Erfassungszeitpunkt sind die Patienten zwischen 8 und 80 Jahre alt, durchschnittlich 40,8 Jahre alt. Alle Patienten haben bis zum Zeitpunkt der Studie keine Thrombose durchgemacht.

Der Studiengruppe gehören 12 männliche Hämophilie A-Patienten (12,1%) an, die zwischen 19 und 79 Jahre alt sind, im Durchschnitt 43,3 Jahre alt. 7 der 99 Patienten (7%) sind Hämophilie B-Patienten, alles männliche Patienten, die zwischen 17 und 79 Jahre alt sind, durchschnittlich 43,9 Jahre alt. 80 der 99 Patienten (80,8%) haben ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, 57 weibliche und 23 männliche. Sie sind zwischen 8 und 80 Jahre alt, im Durchschnitt 40,6 Jahre alt.

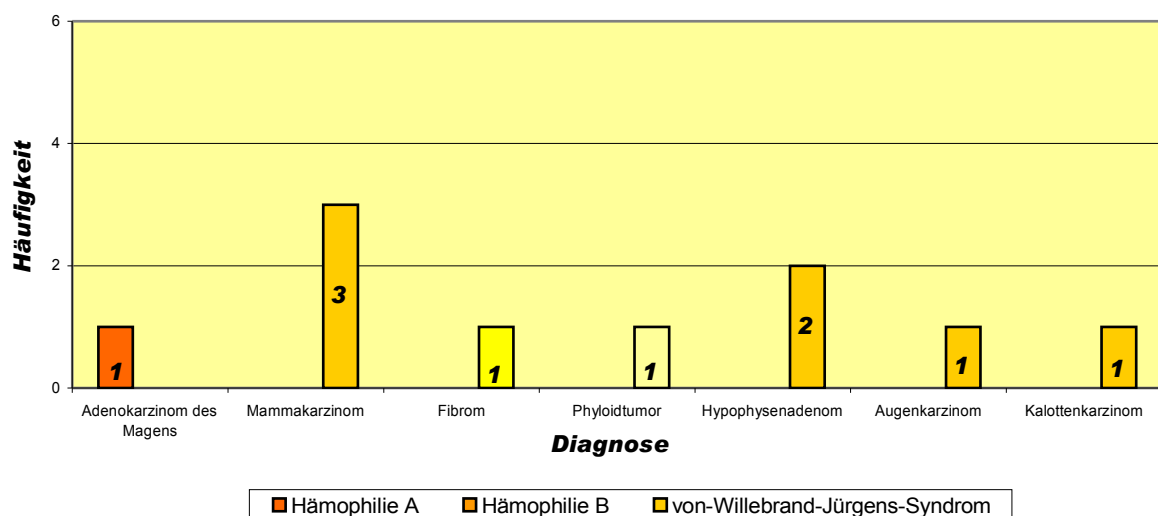
8 der 99 Patienten (8,2%) erkrankten an einer malignen Erkrankung, 6 weiblich und 2 männlich. Sie sind zum Erfassungszeitpunkt zwischen 19 und 65 Jahre alt, bei einem Mittelwert von 41,1 Jahren. Unter den 8 Tumorpatienten ist ein männlicher Hämophilie A-Patient und 7 Patienten mit einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, 6 weiblich und 1 männlich. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung sind die malignen Erkrankung seit 1 bis 34 Jahren bekannt, im Mittel 12,4 Jahre. Alle Hämophilie B-Patienten hatten keinen, den Patienten bekannten, Tumor.

	Hämophilie A	Hämophilie B	von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
Adenokarzinom des Magens	1	0	0
Mammakarzinom	0	0	3
Fibrom	0	0	1
Phyloidtumor	0	0	1
Hypophysenadenom	0	0	2
Augenkarzinom	0	0	1
Kalottenkarzinom	0	0	1

**Tab. 7: Verteilung der Tumorerkrankungen der Patienten der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

Dargestellt wird in dieser Tabelle die Verteilung von Tumorerkrankungen bei Patienten mit hämorrhagischen Diathesen. Eine maligne Erkrankung liegt bei 8 von 99 Patienten vor.

2 der Mammakarzinom-Patienten haben einen Zweittumor, ein Fibrom und ein Phyloidtumor.



**Abb. 14: Verteilung der Tumorerkrankungen der Patienten der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

Die einzelnen Säulen zeigen die Häufigkeiten der Tumorerkrankungen bei den Patienten mit hämorrhagischen Diathesen (Hämophile A, Hämophilie B und von-Willebrand-Jürgens-Syndrom).

Ein maligne Erkrankung liegt bei 8 von 99 Patienten vor.

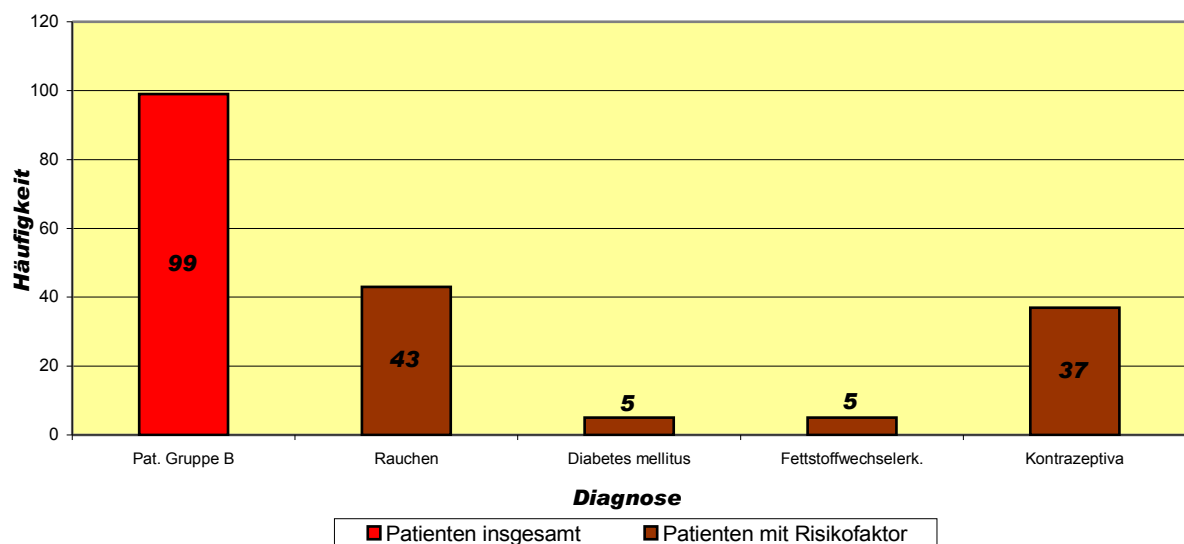
2 der Mammakarzinom-Patienten, die auch ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom haben, haben einen Zweittumor (ein Fibrom und ein Phyloidtumor).

Zu den erfragten Risikofaktoren geben 43 der 99 Patienten (43,4%) der Gruppe B an, Raucher zu sein, die von 1 bis 34 Jahren lang, im Durchschnitt 15,9 Jahre, rauchen.

An Diabetes mellitus erkrankten 5 von 6 Patienten (5,05%).

Bei 5 Patienten der 99 Patienten (5,05%) ist eine Fettstoffwechselerkrankung bekannt.

37 der 57 Frauen (64,9%) in dieser Gruppe hatten im Zeitraum von 2 bis zu 30 Jahren, im Mittel 10,8 Jahre, Kontrazeptiva eingenommen.



**Abb. 15: Patienten der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

Die erste Säule stellt die Häufigkeit der Patienten mit einer hämorrhagischen Diathese dar. Die vier anderen Säulen zeigen die Häufigkeit der einzelnen untersuchten Risikofaktoren für Thrombosen (Rauchen, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselerkrankung und Kontrazeptiva) bei den Patienten mit hämorrhagischen Diathesen.

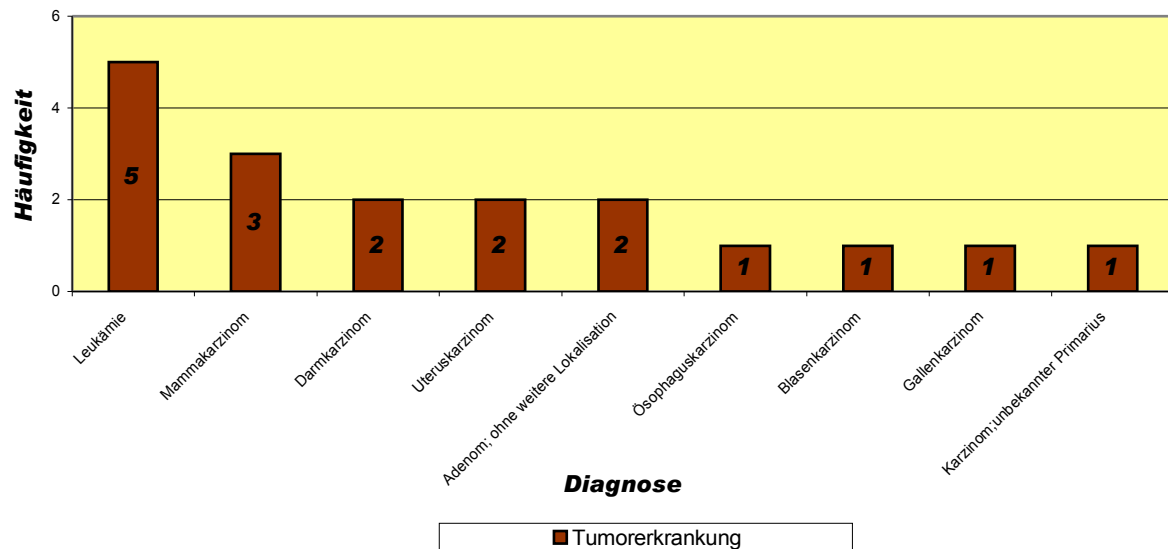
### 3.2.2 Verwandte 1. Grades (Eltern) der Gruppe B

#### 3.2.2.1 Mütter der Gruppe B

95 der 99 Mütter (96%) sind zwischen 28 und 94 Jahre alt, im Durchschnitt 61,6 Jahre alt. Bei 4 der 99 Mütter wurden keine Angaben zum Alter gemacht. Bei 18 der

99 Mütter (18,2%) ist eine maligne Erkrankung bekannt. Diese Mütter sind zwischen 61 und 90 Jahre alt, im Durchschnitt 74,4 Jahre.

Die Abbildung 16 zeigt die Tumorarten und deren Häufigkeiten.



**Abb. 16: Tumorverteilung der Mütter der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

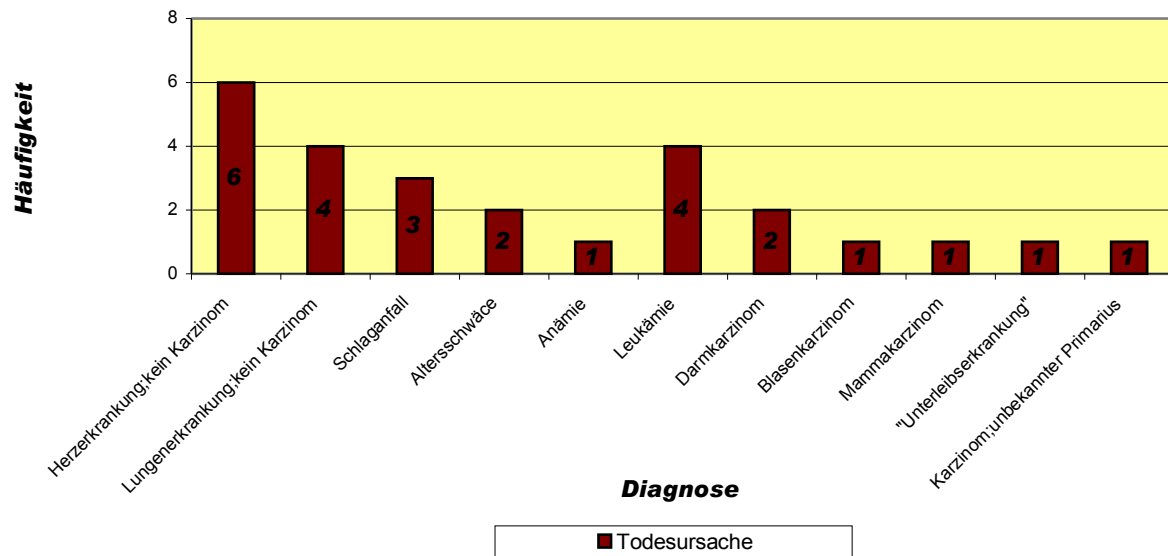
Die Säulen zeigen die Häufigkeit der aufgetretenen Tumorerkrankungen bei den Müttern der Patienten mit hämorrhagischen Diathesen.

Bei 18 der 99 Mütter ist eine maligne Erkrankung bekannt.

Eine Thrombose trat bei 3 der 18 Mütter (16,7%) mit einer bekannten Tumorerkrankung (Leukämie, Mammakarzinom und Gallentumor) zusätzlich auf. Keine Angaben zu einer Thromboseerkrankung werden bei 3 der 18 Mütter (16,7%) gemacht. Insgesamt erkrankten 9 der 99 Mütter (9%) an einer Thrombose. Bei 12 weitere Mütter findet sich dazu keine genaue Aussage. 5 der 99 Mütter (5%) haben gerinnungshemmende Medikamente eingenommen, bei 13 Müttern (13,1%) werden keine Angaben gemacht.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung sind 29 der 99 Mütter (29,3%) verstorben. Sie waren zwischen 37 und 94 Jahre alt, im Durchschnitt 65,5 Jahre alt geworden. Keine Angaben zur Todesursache sind bei 3 der 29 Verstorbenen zu finden. 9 der 29 Mütter (34,6 %) sind an einer malignen Erkrankung verstorben.

Die Abbildung 17 stellt die Todesursachen und deren Häufigkeiten dar.



**Abb. 17: Todesursachen der Mütter der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

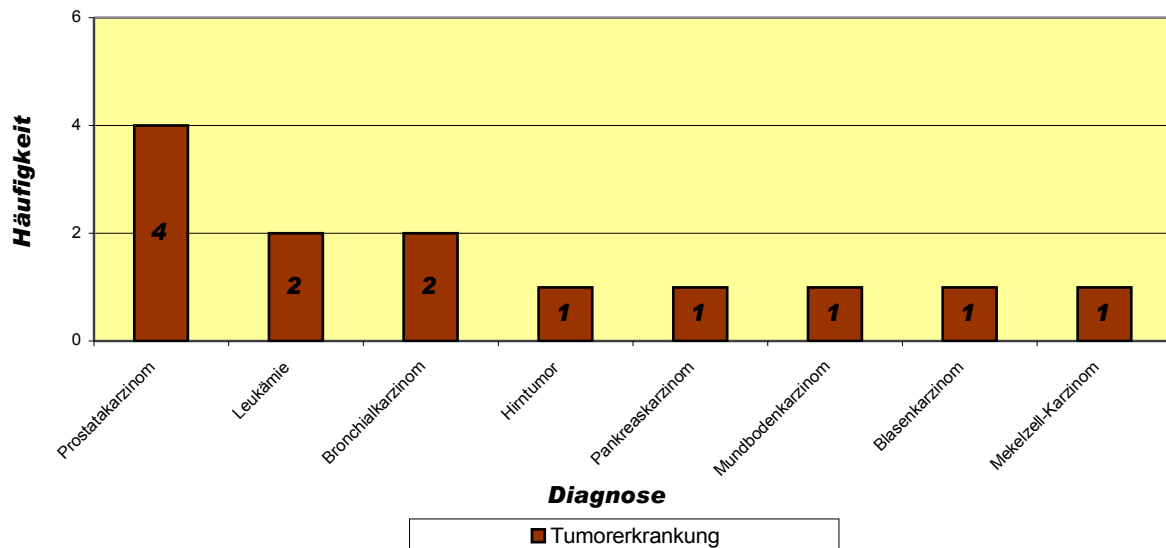
Die Säulen zeigen die Häufigkeit der Todesursachen der Mütter der Patienten mit hämorrhagischen Diathesen.

29 der 99 Mütter waren bei der Datenerhebung verstorben. Todesursache war bei 9 der 29 Verstorbenen eine maligne Erkrankung.

### 3.2.2.2 Väter der Gruppe B

94 der 99 Väter (94,9%) sind zwischen 31 und 90 Jahre alt, im Durchschnitt 63,7 Jahre alt. Bei 5 der 6 Väter wurden keine Angaben zum Alter gemacht. Bei 13 der 99 Väter (13,1%) ist eine maligne Erkrankung bekannt. Diese Väter sind zwischen 52 und 89 Jahre alt, im Durchschnitt 68 Jahre.

Die Abbildung 18 zeigt die Häufigkeiten der unterschiedlichen Tumorarten.



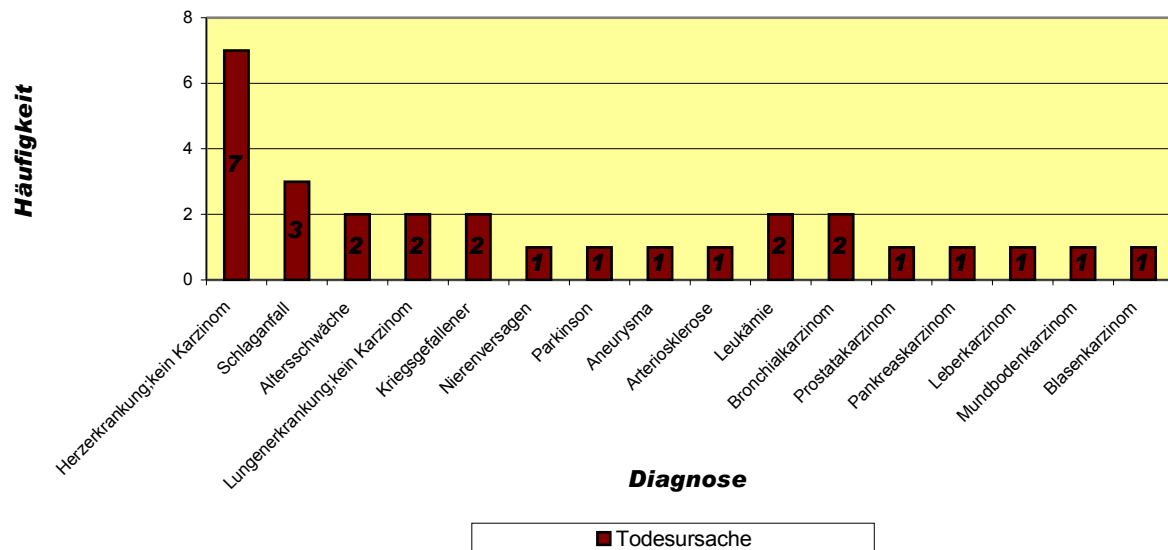
**Abb. 18: Tumorverteilung der Väter der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

Die Säulen zeigen die Häufigkeit der aufgetretenen Tumorerkrankungen bei den Vätern der Patienten mit hämorrhagischen Diathesen.

Bei 13 der 99 Väter ist eine maligne Erkrankung bekannt.

Keiner der 13 Väter mit einer bekannten Tumorerkrankung hat zusätzlich eine Thrombose. Keine genaue Angabe ist bei 3 der 13 Väter gemacht worden. Bei insgesamt 5 der 99 Väter (5%) ist eine Thrombose bekannt. Bei weiteren 16 der 99 Väter ist keine genaue Angabe vorhanden. Gerinnungshemmende Medikamente haben 13 der 6 Väter (13,1%) eingenommen. Bei weiteren 14 Vätern wurden keine genauen Angaben gemacht. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung sind 32 der 99 Väter verstorben. Diese Väter sind zwischen 30 und 90 Jahre alt, im Durchschnitt 70,7 Jahre alt geworden. Bei 3 der 32 Verstorbenen wurden keine Angaben über die Todesursache gemacht. An einer malignen Erkrankung verstarben 9 der 32 Väter (31%).

Die Abbildung 19 zeigt die Häufigkeit von Todesursachen der Väter.



**Abb. 19: Todesursachen der Väter der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

Die Säulen zeigen die Häufigkeit der Todesursachen der Väter der Patienten mit hämorrhagischen Diathesen.

32 der 99 Väter waren bei der Datenerhebung verstorben. Todesursache war bei 9 der 32 Verstorbenen eine maligne Erkrankung.

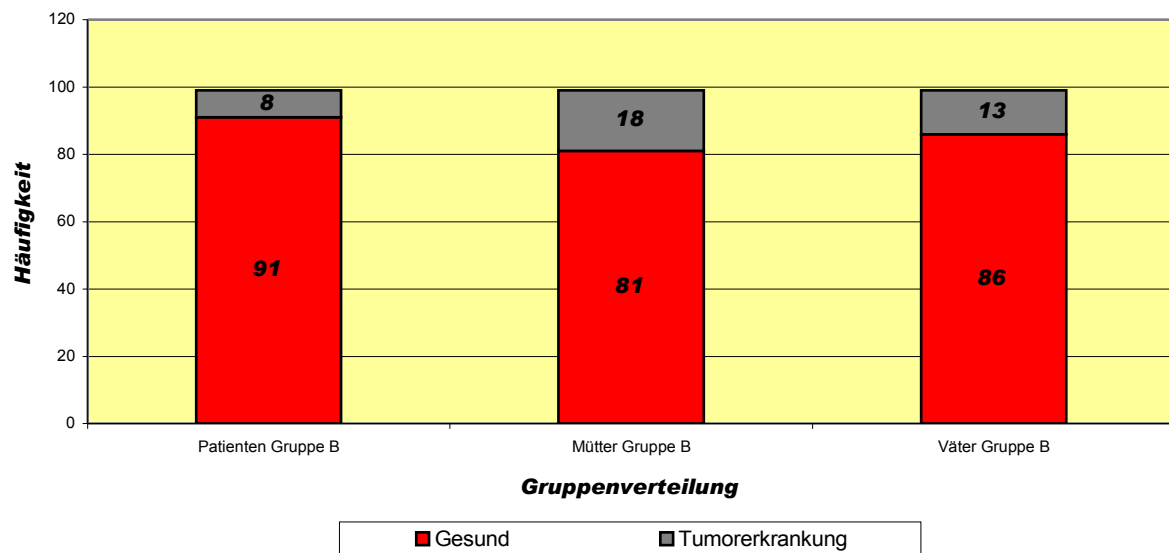
### 3.2.3 Patienten und Verwandte 1. Grades (Eltern) der Gruppe B

	Patienten Gruppe B	Mütter Gruppe B	Väter Gruppe B	Summe der Diagnosen
„Gesund“	91	81	86	258
Tumorerkrankung	8	18	13	39
<b>Summe der</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	<b>297</b>

**Tab. 8: Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

Dargestellt wird die Aufteilung und der Vergleich von Tumorerkrankungen bei den Patienten mit hämorrhagischen Diathesen, deren Mütter und Väter.





**Abb. 20: Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

Die Abbildung zeigt den Vergleich von Tumorerkrankten zwischen den Patienten mit hämorrhagischen Diathesen, deren Müttern und Vätern. Die Säulen stellen in rot die Anzahl ohne Tumorerkrankung und in grau die Tumorerkrankten in der Gruppe der thrombophilen Diathesen dar.

	<u>Tumorerkrankung</u>	<u>Thrombose</u>
<u>99 Mütter</u>	<b>5 positiv</b>	<b>0 positiv</b>
		4 negativ
	<b>67 Lebende</b>	<b>3 positiv</b>
	58 negativ	51 negativ
	<b>13 positiv</b>	<b>2 positiv</b>
		8 negativ
<u>99 Väter</u>	<b>29 Verstorbene</b>	<b>2 positiv</b>
	15 negativ	7 negativ
	<b>4 positiv</b>	<b>0 positiv</b>
		4 negativ
	<b>64 Lebender</b>	<b>2 positiv</b>
	57 negativ	53 negativ
<u>99 Väter</u>	<b>9 positiv</b>	<b>0 positiv</b>
		6 negativ
	<b>32 Verstorbene</b>	<b>3 positiv</b>
	22 negativ	11 negativ

**Tab. 9: Eltern der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen.**

Die Tabelle zeigt die Aufgliederung in Absolutzahlen von Tumorerkrankungen und Thrombosen bei den Müttern, Lebenden und Verstorbenen, als auch bei den Vätern, Lebende und Verstorbene. Darüber hinaus wird das gleichzeitige und getrennte Auftreten von Tumorerkrankung und Thrombose bei den Elternteilen dargestellt.

In dieser Tabelle sind die Angaben in den Fragebögen mit der Bezeichnung „weiß ich nicht“ nicht mit aufgeführt und führen daher bei der Addition der Spalten und Zeilen nicht immer zu der kompletten Anzahl der Mütter bzw. der Väter.

### 3.3 Gruppe C: Gerinnungsgesunde

#### 3.3.1 Patienten der Gruppe C

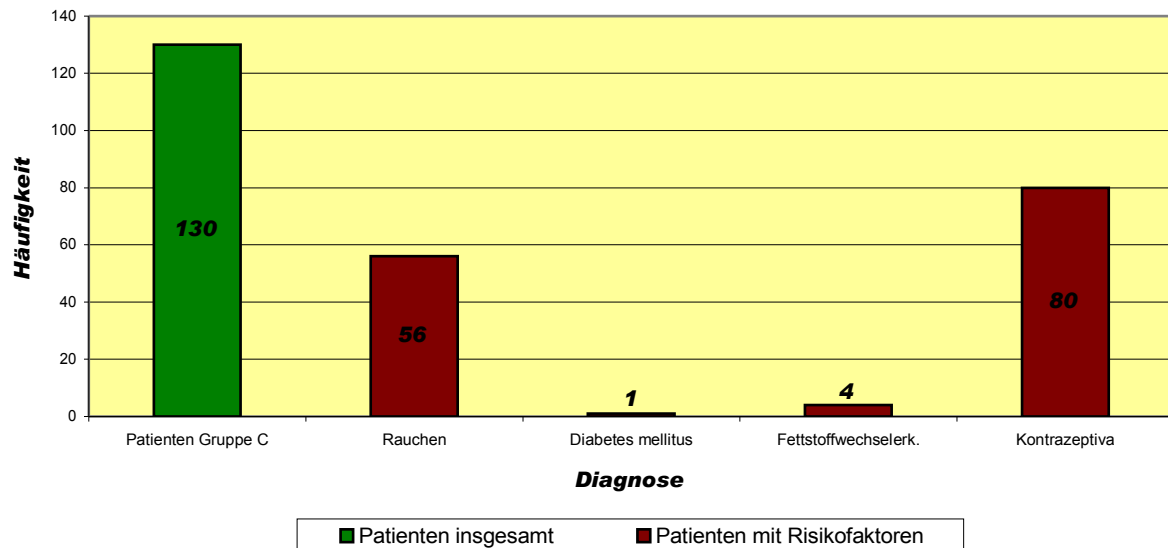
130 der 198 angeschriebenen Personen (65,7%) haben den Fragebogen auswertbar zurückgeschickt, 100 weiblich und 30 männlich. Sie sind zwischen 7 und 81 Jahre alt, durchschnittlich 38,2 Jahre alt. Bei 9 der 130 Personen (6,9%) ist eine maligne Erkrankung bekannt, davon 8 weiblich und 1 männlich. Diese Personen sind zwischen 28 und 65 Jahre alt, im Mittel 47,7 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung sind die Tumorerkrankungen seit 1 bis 29 Jahre diagnostiziert, bei einem Mittelwert von 12,9 Jahren. Ein Patient ist sowohl an einem Uterus- als auch an einem Ovarialkarzinom erkrankt.

	Prolaktinom an der Hypophyse	Fibröse Dysplasie am Knochen	Cervix- karzinom	Phäro- chromozytom an der Nebenniere	Maligner mesenchyma- ler Tumor	Mamma- karzinom	Uterus- karzinom	Ovarial- karzinom
Gerinnungs- gesund	1	1	1	1	1	3	1	1

**Tab. 10: Verteilung der Tumorerkrankungen der Patienten der Gruppe C: Gerinnungsgesunde.**

Dargestellt ist die Verteilung und deren Häufigkeiten der aufgetretenen Tumorerkrankungen. Insgesamt erkrankten 9 von 130 der Gerinnungsgesunden an einer malignen Erkrankung, 8 weibliche und 1 männlicher. Ein Patient ist sowohl an einem Uterus- als auch an einem Ovarialkarzinom erkrankt.

Zu den erfragten Risikofaktoren geben 56 der 130 Personen (43,1%) an, seit 1 bis 40 Jahren zu rauchen, im Mittel 13,3 Jahre. Bei 1 Person (0,76%) ist ein Diabetes mellitus bekannt und bei 4 der 130 Personen (3,01%) eine Fettstoffwechselerkrankung. 80 der 102 weiblichen Personen der Gruppe C (78,4%) haben zwischen 1 und 26 Jahren, im Mittel 11,3 Jahre, Kontrazeptiva eingenommen.



**Abb. 21: Patienten der Gruppe C: Gerinnungsgesunde.**

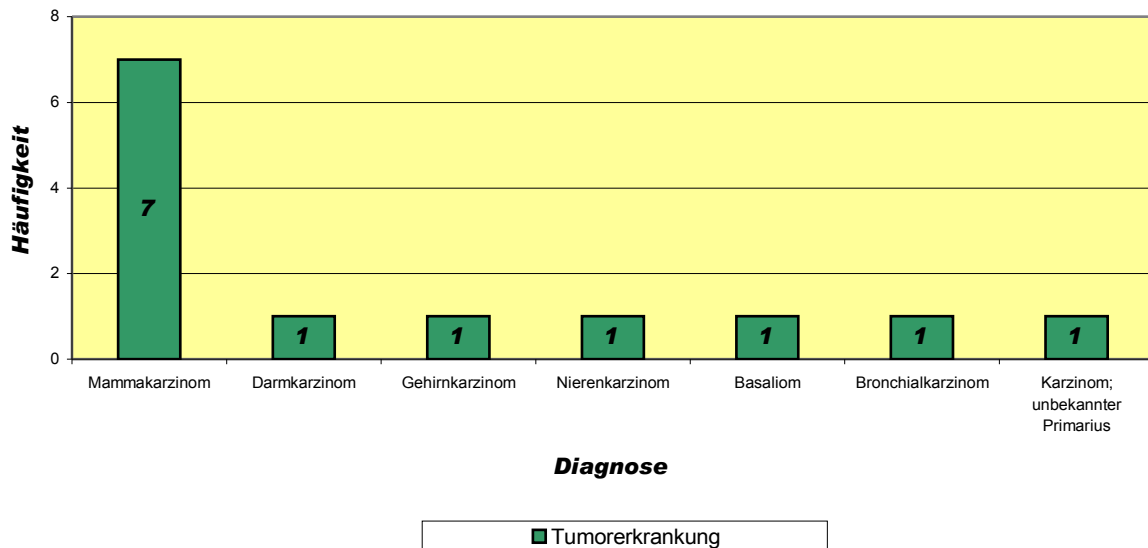
Die erste Säule stellt die Häufigkeit der Gerinnungsgesunden dar. Die vier anderen Säulen zeigen die Häufigkeit der einzelnen untersuchten Risikofaktoren für Thrombosen (Rauchen, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselerkrankung und Kontrazeptiva) bei den Gerinnungsgesunden.

### 3.3.2 Verwandte der 1. Generation (Eltern) der Gruppe C

#### 3.3.2.1 Mütter der Gruppe C

129 der 130 Mütter sind zwischen 31 und 93 Jahre alt, im Durchschnitt 60,2 Jahre alt. Bei 13 der 130 Mütter (10%) ist eine maligne Erkrankung bekannt. Die Mütter sind zwischen 40 und 92 Jahre alt, im Durchschnitt 68,9 Jahre alt.

Die Abbildung 23 stellt die Häufigkeiten der aufgetretenen Tumorerkrankungen der Mütter der Gruppe C dar.



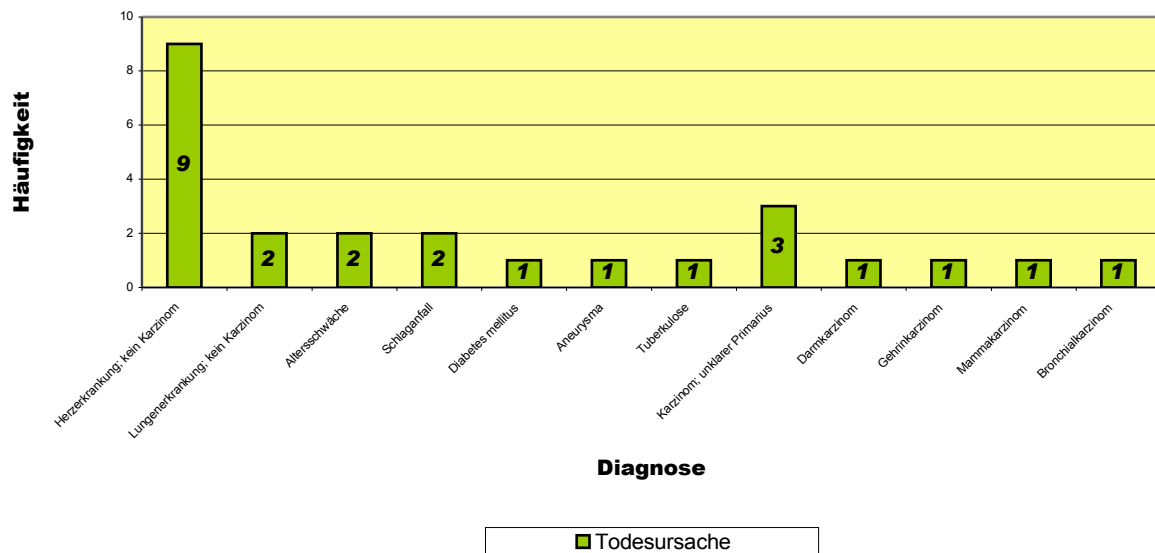
**Abb. 22: Tumorverteilung der Mütter der Gruppe C: Gerinnungsgesunde.**

Die Säulen zeigen die Häufigkeit der aufgetretenen Tumorerkrankungen bei den Müttern der Gerinnungsgesunden. Bei 13 der 130 Mütter ist eine maligne Erkrankung bekannt.

Eine zusätzliche Thrombose wurde bei 2 der 13 Mütter (15,4%) mit einer malignen Erkrankung angegeben. Eine Mutter hatte sowohl ein Mammakarzinom als auch ein Nierenkarzinom. Angaben zu einer diagnostizierten Thrombose wurden bei 2 weiteren Müttern nicht gemacht.

48 der 130 Mütter (36,9%) erkrankten an einer Thrombose. Bei 8 der 130 Mütter wurde keine eindeutige Antwort gegeben. Gerinnungshemmende Medikamente haben 35 Mütter (26,9%) eingenommen, bei weiteren 14 der 130 Mütter ist keine Angabe bekannt. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung sind 29 der 130 Mütter (22,3%) verstorben. Sie waren zwischen 33 bis 93 Jahre alt geworden, im Durchschnitt sind sie 64,3 Jahre alt geworden. Bei 4 der 29 Verstorbenen sind die Todesursachen nicht bekannt. Insgesamt verstarben 7 der 29 Mütter (28 %) an einer malignen Erkrankung.

Die Abbildung 23 zeigt die Häufigkeiten der aufgetretenen Todesursachen der Mütter.



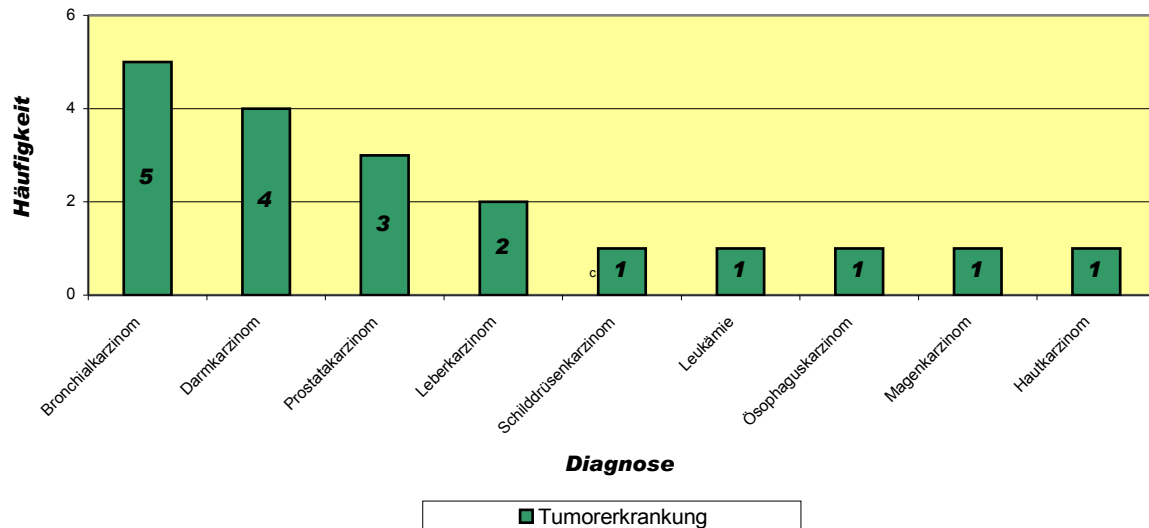
**Abb. 23: Todesursachen der Mütter der Gruppe C: Gerinnungsgesunde.**

Die Säulen zeigen die Häufigkeit der Todesursachen der Mütter der Gerinnungsgesunden. 29 der 130 Mütter waren bei der Datenerhebung verstorben. Todesursache war bei 7 der 29 Verstorbenen eine maligne Erkrankung.

### 3.3.2.2 Väter der Gruppe C

128 der 130 Väter sind zwischen 29 und 87 Jahre alt, im Mittel 61,3 Jahre alt. Eine maligne Erkrankung ist bei 19 der 130 Väter (14,6%) bekannt. Die Väter sind zwischen 56 und 87 Jahre alt, im Durchschnitt 70,3 Jahre alt. Eine zusätzliche Thrombose wurde bei 2 der 19 Väter mit einer malignen Erkrankung, einer mit einem Magenkarzinom und einer mit Leukämie, diagnostiziert. Bei 4 der 19 Väter kann keine Angabe zu einer bekannten Thrombose gemacht werden.

Die Abbildung 24 stellt die Häufigkeiten der aufgetretenen Tumorerkrankungen der Väter der Gruppe C dar.



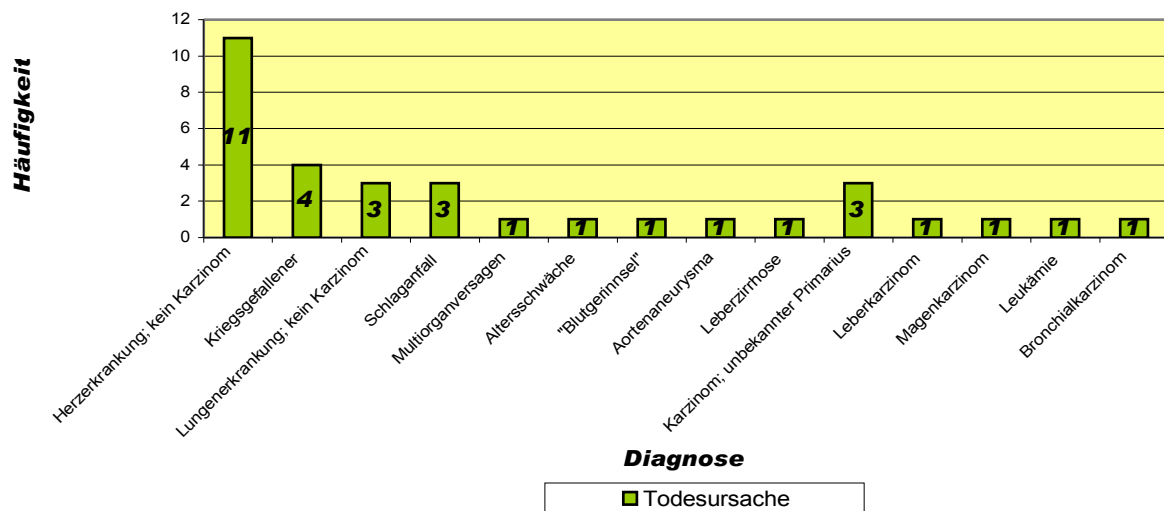
**Abb. 24: Tumorverteilung der Väter der Gruppe C: Gerinnungsgesunde.**

Die Säulen zeigen die Häufigkeit der aufgetretenen Tumorerkrankungen bei den Vätern der Gerinnungsgesunden. Bei 19 der 130 Väter ist eine maligne Erkrankung bekannt.

Insgesamt hatten 24 der 130 Väter (18,5%) eine Thrombose. Bei 16 der 130 (12,3%) sind dazu keine Angaben bekannt. 25 der 130 Väter (19,2%) haben gerinnungshemmende Medikamente eingenommen, und bei weiteren 20 sind keine Angaben dazu bekannt.

Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung sind 37 der 130 Väter (28,5%) verstorben. Diese Väter sind 29 bis 87 Jahre alt geworden, im Mittel 59,4 Jahre alt. Bei 4 der 37 Verstorbenen sind keine Angaben zur Todesursache bekannt. An einer malignen Erkrankung verstarben 7 der 37 Väter (21,2 %).

Die Abbildung 25 zeigt Häufigkeiten der einzelnen aufgetretenen Todesursachen der Väter der Gruppe C.



**Abb. 25: Todesursachen der Väter der Gruppe C: Gerinnungsgesunde.**

Die Säulen zeigen die Häufigkeit der Todesursachen der Väter der Gerinnungsgesunden.

37 der 130 Väter waren bei der Datenerhebung verstorben. Todesursache war bei 7 der 37 Verstorbenen eine maligne Erkrankung.

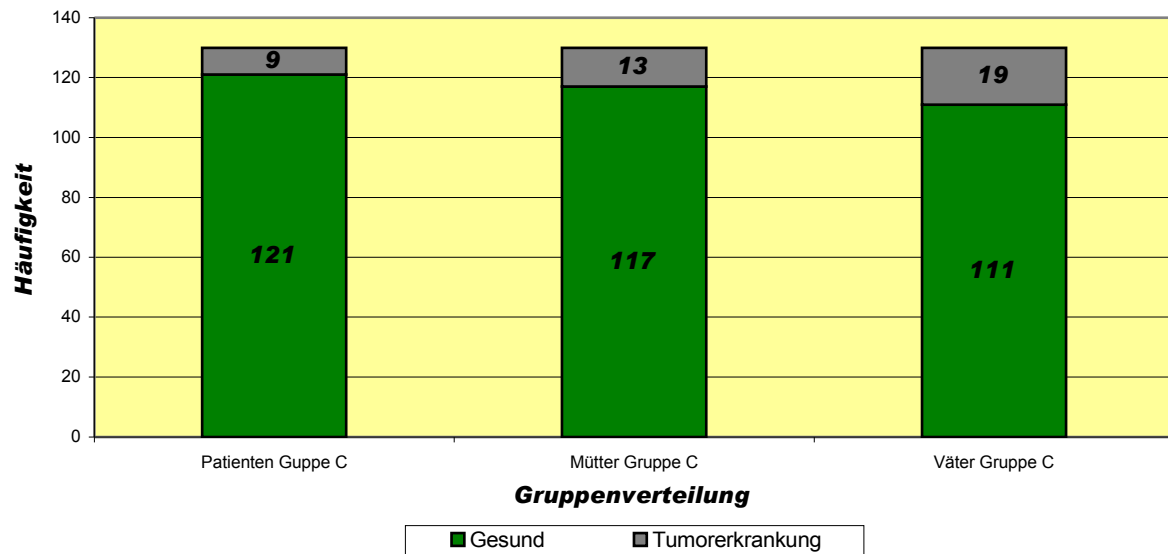
### 3.3.3 Patienten und Verwandte 1. Grades (Eltern) der Gruppe C

	<u>Patienten</u> Gruppe C	<u>Mütter</u> Gruppe C	<u>Väter</u> Gruppe C	Summe der Diagnosen
„Gesund“	121	117	111	349
Tumorerkrankung	9	13	19	41
<b>Summe der Personen</b>	<b>130</b>	<b>130</b>	<b>130</b>	<b>390</b>

**Tab. 11: Gruppe C: Gerinnungsgesunde.**

Die Tabelle zeigt den Vergleich von Tumorerkrankten zwischen den Gerinnungsgesunden und deren Mütter und Väter.





**Abb. 26: Gruppe C: Gerinnungsgesunde.**

Die Abbildung zeigt den Vergleich von Tumorerkrankten zwischen den Gerinnungsgesunden und deren Mütter und Väter. Die Säulen stellen in Grün die Anzahl ohne Tumorerkrankung und in Grau die Tumorerkrankten in der Gruppe der Gerinnungsgesunden dar.

	<u>Tumorerkrankung</u>	<u>Thrombose</u>
<u>130 Mütter</u>	<b>6 positiv</b>	<b>2 positiv</b>
		3 negativ
	<b>101 Lebende</b>	<b>33 positiv</b>
	94 negativ	52 negativ
		<b>0 positiv</b>
	<b>7 positiv</b>	6 negativ
<u>130 Väter</u>	<b>29 Verstorbene</b>	<b>9 positiv</b>
	18 negativ	8 negativ
	<b>93 Lebende</b>	<b>0 positiv</b>
		6 negativ
	81 negativ	<b>17 positiv</b>
		57 negativ
<u>130 Mütter</u>	<b>10 positiv</b>	<b>2 positiv</b>
		5 negativ
	<b>37 Verstorbene</b>	<b>4 positiv</b>
	25 negativ	14 negativ

**Tab. 12: Eltern der Gruppe C: Gerinnungsgesunde.**

Die Tabelle zeigt die Aufgliederung in Absolutzahlen von Tumorerkrankungen und Thrombosen bei den Müttern, Lebenden und Verstorbenen, als auch bei den Vätern, Lebende und Verstorbene. Darüber hinaus wird das gleichzeitige und getrennte Auftreten von Tumorerkrankung und Thrombose bei den Elternteilen dargestellt.

In dieser Tabelle sind die Angaben in den Fragebögen mit der Bezeichnung „weiß ich nicht“ nicht mit aufgeführt und führen daher bei der Addition der Spalten und Zeilen nicht immer zu der kompletten Anzahl der Mütter bzw. der Väter.

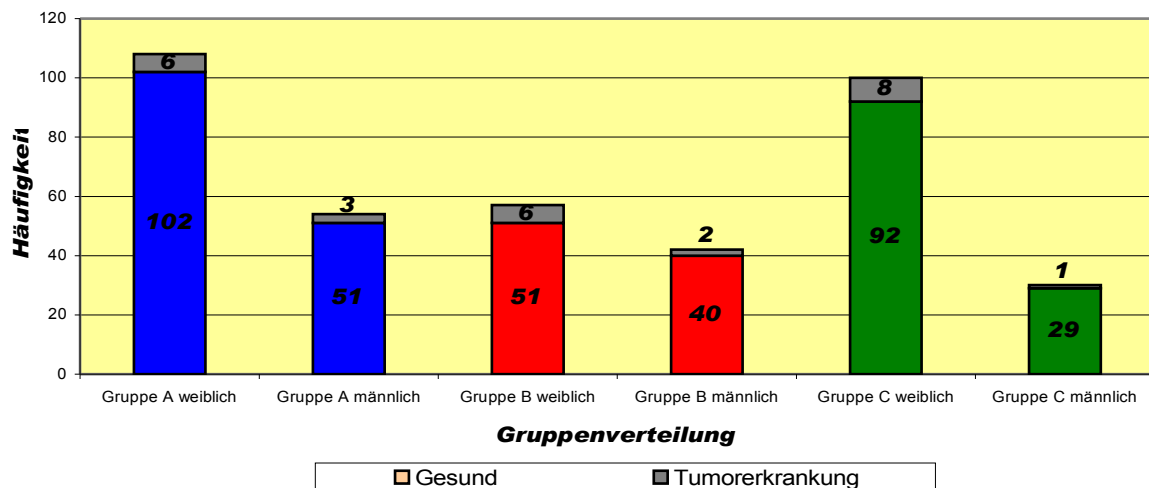
### 3.4 Ergebnisse aller 3 Gruppen

#### 3.4.1 Tumorfrequenz in den Gruppen

	Gruppe A weiblich	Gruppe A männlich	Gruppe B weiblich	Gruppe B männlich	Gruppe C weiblich	Gruppe C männlich	Summe der Diagnosen
<b>Gesunde</b>	102	51	51	40	92	29	<b>365</b>
<b>Tumorerkrankte</b>	6	3	6	2	8	1	<b>26</b>
Anzahl insgesamt	108	54	57	42	100	30	<b>391</b>

**Tab. 13: Alle 3 Gruppen. Tumorzinzidenz in den einzelnen Gruppen.**

Es wird die Häufigkeit der Tumorerkrankungen innerhalb der einzelnen Gruppen dargestellt. Zusätzlich erfolgt jeweils die Aufteilung in weiblich und männlich.  
Gruppe A: thrombophile Diathesen, Gruppe B: hämorrhagische Diathesen und Gruppe C: Gerinnungsgesunde.



**Abb. 27: Alle 3 Gruppen. Tumorzinzidenz in den einzelnen Gruppen.**

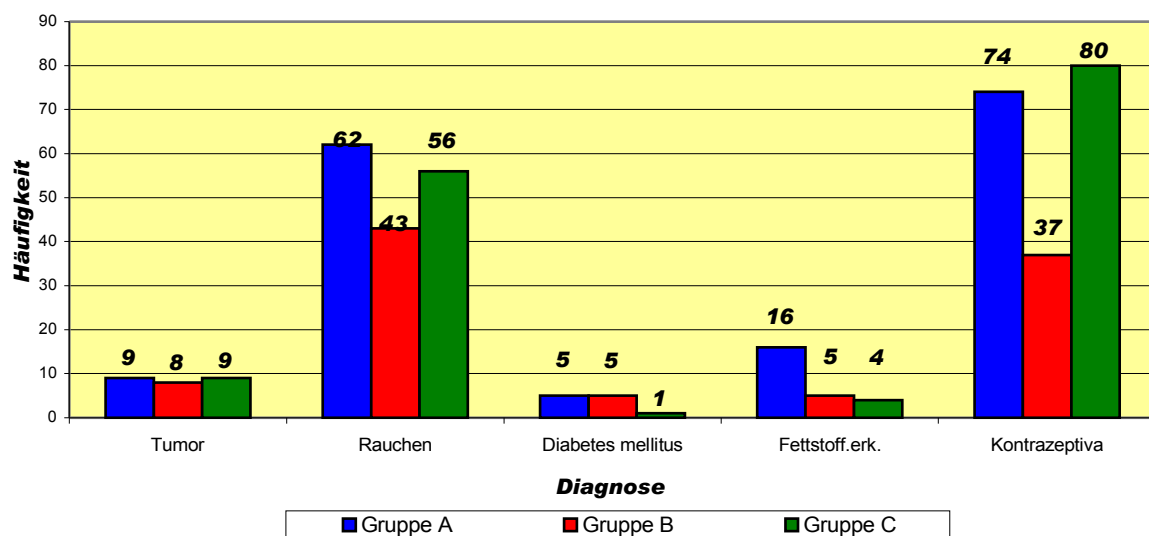
Es wird die Verteilung der Häufigkeiten der Tumorerkrankungen in den 3 Gruppen gezeigt. Zusätzlich erfolgt jeweils die Aufteilung in weiblich und männlich.  
Die ersten beiden Säulen stellen die Gruppe A: thrombophile Diathesen (blau), die dritte und vierte Säule die Gruppe B: hämorrhagische Diathesen (rot) und die fünfte und sechste Säule die Gruppe C: Gerinnungsgesunde (grün) dar.  
In allen Gruppen sind die Patienten mit einer Tumorerkrankung in grau dargestellt.

### 3.4.2 Häufigkeit von Tumoren und Risikofaktoren für Thromboembolien

	Tumor	Rauchen	Diabetes mellitus	Fettstoffwechsel- erkrankung	Kontra- zeptiva	Summe der Diagnosen
Gruppe A	9	62	5	16	74	166
Gruppe B	8	43	5	5	37	98
Gruppe C	9	56	1	4	80	150
<b>Summe einer Diagnose</b>	<b>26</b>	<b>161</b>	<b>11</b>	<b>25</b>	<b>191</b>	<b>414</b>

**Tab. 14: Inzidenz von Tumoren und der erfragten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei den Patienten der 3 Gruppen.**

In dieser Tabelle erfolgt die Gegenüberstellung der Häufigkeiten aller Patienten mit einer Diagnose (Tumor oder erfragter Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse).



**Abb. 28: Inzidenz von Tumoren und der erfragten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei den Patienten der 3 Gruppen.**

In dieser Abbildung erfolgt die Gegenüberstellung aller Patienten. Die ersten drei Säulen zeigt die Häufigkeit der Patienten mit einer Tumorerkrankung.

Die weiteren Säulen zeigen die Häufigkeiten der erfragten Risikofaktoren für eine Thrombose in direkter Gegenüberstellung in den 3 Gruppen.

Die Säulen der Gruppe A: thrombophile Diathesen sind blau, die der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen in rot und die der Gruppe C: Gerinnungsgesunde in grün.

Tumorart	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Mammakarzinom	3	5	3
Ovarialkarzinom	1		1
Uteruskarzinom			1
Cervixkarzinom			1
Hypophysenkarzinom		2	1
Bronchialkarzinom	1		
Ossäre Karzinom	1	1	
Hämangioblastozytom	1		
Prostatakarzinom	1		
Meningiom	1		
Schilddrüsenkarzinom	1		
Adenokarzinom Magen		1	
Augenkarzinom		1	
Fibrinöse Dysplasie			1
Mesenchymales Karzinom			1
Phäochromozytom			1

**Tab. 15: Tumorverteilung in den 3 Patientengruppen (mit Zweittumoraufzählung).**

Die Tabelle stellt die Häufigkeiten der aufgetretenen Tumorerkrankungen in den 3 Gruppen einander gegenüber. Es bestehen bei Patienten mehrfache Tumore.

Thromboserisikofaktoren	Tumorpatienten der Gruppe A	Tumorpatienten der Gruppe B	Tumorpatienten der Gruppe C
Rauchen	2	5	6
Diabetes mellitus		1	
Fettstoffwechselstörung	2		
Kontrazeptiva	3	4	7

**Tab. 16: Verteilung von Thromboserisikofaktoren bei Patienten mit Tumorerkrankungen in den 3 Patientengruppen.**

Die Tabelle stellt die Häufigkeiten der aufgetretenen Thromboserisikofaktoren bei Patienten mit einer aufgetretenen Tumorerkrankung in den 3 Gruppen einander gegenüber.

### 3.4.3 Tumorfrequenz bei den Patienten und den Verwandten 1. Grades aller Gruppen

	Patienten Gruppe A	Mütter Gruppe A	Väter Gruppe A	Patienten Gruppe B	Mütter Gruppe B	Väter Gruppe B	Patienten Gruppe C	Mütter Gruppe C	Väter Gruppe C	Summe der Personen
Gesunde	153	135	142	91	81	86	121	117	111	1037
Tumorerkrankte	9	27	20	8	18	13	9	13	19	136
Summe der Personen	162	162	162	6	6	6	130	130	130	1173

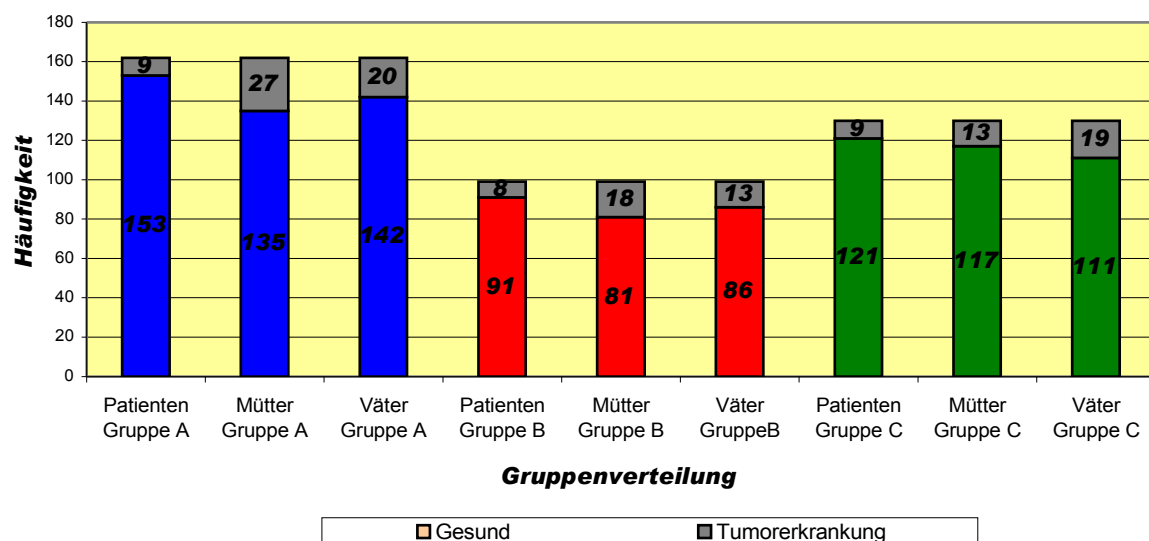
**Tab. 17: Tumorzinzidenz bei den Patienten der 3 Gruppen und bei den Verwandten 1. Grades der 3 Gruppen.**

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit von Tumorerkrankungen bei den Patienten und deren Mütter und Väter.

Gruppe A: thrombophile Diathesen; Patienten und Verwandte 1. Grades, Tumorerkrankte.

Gruppe B: hämorrhagische Diathesen; Patienten und Verwandte 1. Grades, Tumorerkrankte.

Gruppe C: Gerinnungsgesunde; Patienten und Verwandte 1. Grades, Tumorerkrankte.



**Abb. 29: Tumorzinzidenz bei den Patienten der 3 Gruppen und bei den Verwandten 1. Grades der 3 Gruppen.**

Die Abbildung zeigt die Häufigkeit von Tumorerkrankungen bei den Patienten und deren Mütter und Väter. Jeweils 3 Säulen gehören zu einer Gruppe. Die Aufteilung erfolgt in die Patienten der Gruppe, deren Mütter und Väter. Bei allen wird in grau die Häufigkeit der Tumorerkrankungen dargestellt.

Gruppe A: thrombophile Diathesen; Patienten und Verwandte 1. Grades (blau), Tumorerkrankte (grau).

Gruppe B: hämorrhagische Diathesen; Patienten und Verwandte 1. Grades (rot), Tumorerkrankte (grau).

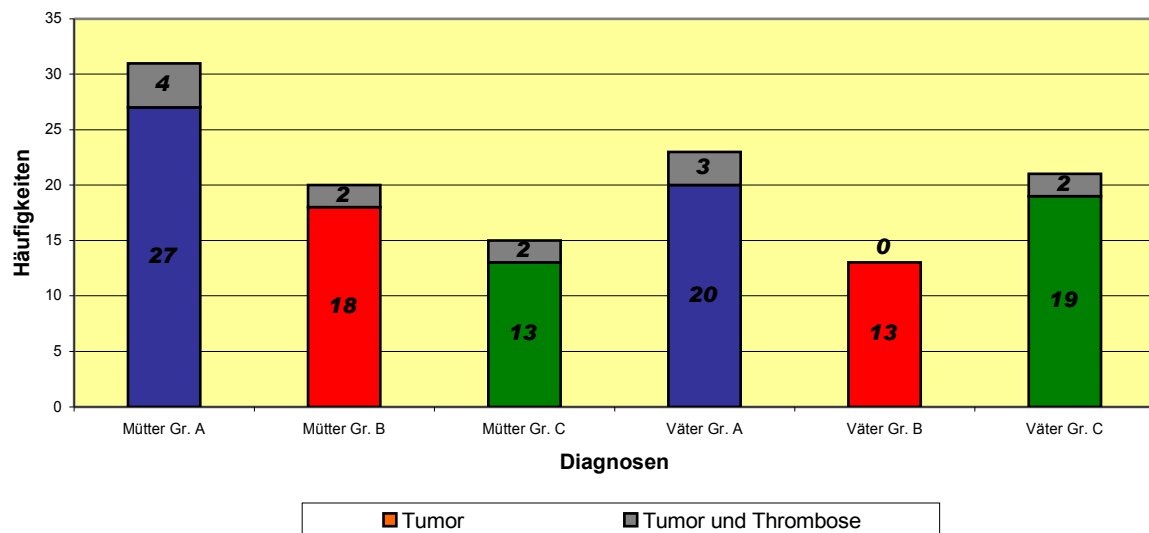
Gruppe C: Gerinnungsgesunde; Patienten und Verwandte 1. Grades (grün), Tumorerkrankte (grau).

### 3.4.4 Vergleich: Tumor und Thrombose bei Verwandten 1. Grades

	Mütter Gruppe A	Mütter Gruppe B	Mütter Gruppe C	Väter Gruppe A	Väter Gruppe B	Väter Gruppe C	Summe Diagnosen	der
<b>Tumor</b>	27	18	13	20	13	19	110	
<b>Tumor und Thrombose</b>	4	2	2	3	0	2	13	
<b>Summe der Elternteile mit Tumorerkrankung</b>	31	20	15	23	13	21	<b>123</b>	

**Tab. 18: Inzidenz von Tumoren und Thrombosen bei den Verwandten 1. Grades aller 3 Gruppen.**

In dieser Tabelle werden die Häufigkeiten von Tumorerkrankungen, sowie gleichzeitiges Auftreten von Tumorerkrankung und Thrombose bei den Müttern und Vätern getrennt gegenübergestellt. Dargestellt ist auch die Häufigkeit von Elternteilen mit einer Tumorerkrankung, sowie getrennt davon die Häufigkeiten von Tumorerkrankung und Thrombose.



**Abb. 30: Inzidenz von Tumoren und Thrombosen bei den Verwandten 1. Grades aller 3 Gruppen.**

In dieser Abbildung werden die Häufigkeiten von Tumorerkrankungen, sowie gleichzeitiges Auftreten von Tumorerkrankung und Thrombose bei den Müttern und Vätern getrennt gegenübergestellt. Die Säulen der Gruppe A: thrombophile Diathesen sind blau, die der Gruppe B: hämorrhagische Diathesen in rot und die der Gruppe C: Gerinnungsgesunde in grün. Mit grau wird die Anzahl der Patienten dargestellt, die sowohl eine Tumorerkrankung als auch eine Thrombose haben.

### **3.5 Gegenüberstellung der Gruppen**

Verglichen werden die 3 Gruppen im Hinblick auf eine Tumorerkrankung, sowie die Risikofaktoren für eine Thrombose: Rauchen, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselerkrankung, Kontrazeptivaeinnahme.

Darüber hinaus werden die 3 Gruppen seitens der Eltern verglichen. Hierbei erfolgt der Vergleich hinsichtlich der aufgetretenen Thrombosen bei den Müttern und den Vätern, das Auftreten einer Tumorerkrankung bei den Müttern und den Vätern sowie einer Todesursache der Mütter und der Väter.

#### **3.5.1 Alters- und Geschlechterverteilung**

Die Gruppen der Studien lassen sich hinsichtlich des Alters miteinander vergleichen. Nach dem exakten Test nach Fisher findet sich in der Gruppe A:  $p=0,02$ , Gruppe B:  $p=0,00$  und in der Gruppe C:  $p=0,00$ .

Bezüglich der Geschlechterverteilung in den 3 Gruppen besteht ein Ungleichgewicht. Hier berechnet der exakte Test nach Fisher für die Gruppe A:  $p=1$ , Gruppe B:  $p=0,68$  und für die Gruppe C:  $p=0,46$ .

#### **3.5.2 Tumorerkrankung und Tumorart bei den Patienten**

Hinweise auf Unterschiede beim Auftreten von Tumorerkrankungen, aber auch bezüglich der Tumorart lassen sich nicht finden. Das Auftreten von Tumorerkrankungen bei den Patienten der Gruppen wird mit einem  $p=0,685$  nach dem exakten Test nach Fisher berechnet. Bei dem Tumorarten liegt dieser Wert bei  $p=0,524$ .

Bei den Patienten mit einer thrombophilen Diathese zeigt sich zwischen den Geschlechtern kein Unterschied beim Auftreten von Tumorerkrankungen (weiblich 5,6%, männlich 5,6%). In den beiden anderen Gruppen ergeben sich Hinweise für ein häufigeres Auftreten von Tumorerkrankungen bei den weiblichen Patienten (Gruppe B: weiblich 10,5%, männlich 4,8% und Gruppe C: weiblich 8%, männlich 3,3%).



### 3.5.3 Thromboserisikofaktoren bei den Patienten

In den 3 Gruppen treten in Absolutzahlen die Risikofaktoren Rauchen und Einnahme von Kontrazeptiva häufiger als die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Fettstoffwechselerkrankungen auf (alle 3 Gruppen zusammengefasst: Rauchen 161, Einnahme von Kontrazeptiva: 191, Diabetes mellitus: 11 und Fettstoffwechselerkrankung: 25). Hinsichtlich der Frage, wie der Zusammenhang von Rauchen bei Tumorerkrankten aussieht, erleiden bei der Gruppe C Raucher,  $p=0,526$ , während in den beiden anderen Gruppen Nicht-Raucher häufiger Tumorerkrankungen erleiden (Gruppe A:  $p=0,164$ , Gruppe B:  $p=0,289$ ). Mit der Einnahme von Kontrazeptiva tritt bei allen Patienten-Gruppen häufiger eine Tumorerkrankung auf (Gruppe A:  $p=0,509$ , Gruppe B:  $p=0,517$  und Gruppe C:  $p=0,476$ ).

### 3.5.4 Verwandte 1. Grades

Hinsichtlich des Auftretens von Thrombosen bei den Verwandten 1. Grades zeigt sich nach dem exakten Test nach Fisher ein Hinweis darauf, dass sowohl die Mütter als auch die Väter der Patienten mit thrombophilen und hämorrhagischen Diathesen gegenüber den Gesunden häufiger Thrombosen erleiden (Mütter:  $p=0,000$  und Väter:  $p=0,002$ ).

Es zeigten sich Hinweise für ein häufigeres Auftreten von Tumorerkrankungen bei den Müttern der Patienten mit thrombophilen Diathesen im Vergleich zu den Müttern von Patienten mit hämorrhagischen Diathesen und Gesunden ( $p=0,110$ ). Bei den Vätern fand sich kein Hinweis für einen Unterschied ( $p=0,424$ ).

Bei den Müttern der Patienten mit einer thrombophilen Diathese lassen sich mittels dem exakten Test nach Fisher im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ein Hinweis auf ein häufigeres Auftreten von Tumorerkrankungen bei den Todesursachen finden ( $p=0,108$ ). Bei den Vätern ist dieser Hinweis nicht zu finden ( $p=1$ ).

## **4. Diskussion**

Die Erstbeschreibung der Assoziation der „idiopathischen“ venösen Thromboembolie und okkulten Tumoren gelang Armand Trousseau 1865 [10, 11]. In den letzten Jahren konnten immer mehr wissenschaftliche Arbeiten genauere Informationen über diesen Zusammenhang entschlüsseln [100- 102]. Gerinnungsaktivierung ist bei fast allen Tumorerkrankten nachweisbar. Es ist bekannt, dass eine maligne Erkrankung selbst ein Risikofaktor für Thrombosen ist [8, 70]. Noch ist nicht genau geklärt, ob und wie thrombophile Diathesen zum Tumorwachstum beitragen und darüber hinaus eine Rolle bei der Entstehung von Tumoren spielen [9, 24].

Thromboembolische Erkrankungen sind ein sehr häufiges Krankheitsbild. In Deutschland erkranken ca. 80.000 Menschen jährlich an einer Thrombose [2, 48]. Hereditäre und erworbene Thrombophilien sind prädisponierende Faktoren für thromboembolische Ereignisse. Bei mittlerweile 50% der Thrombosen sind Thrombophilien ursächlich [32, 103, 104]. Ein häufiger Auslöser bei hospitalisierten Patienten sind bestehende Immobilisierung, vorangegangene Operation oder auch eine Tumorerkrankung [105]. Ebenso ist unter der Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten mit einer erhöhten Thrombosegefahr zu rechnen [104, 106]. Ab der 6. Lebensdekade stellt das Alter den dominierenden unabhängigen Einflussfaktor einer venösen Thrombose dar. Bei jüngeren Patienten ist der Anteil, der durch hereditäre Thrombophilien hervorgerufene Thrombosen größer [106, 107].

In dieser Studie wurde retrospektiv die Häufigkeit maligner Erkrankungen bei Patienten mit thrombophiler Diathese im Vergleich zu Patienten mit hämorrhagischen Diathesen und Gerinnungsgesunder aus der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen untersucht.

### **4.1 Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei Tumorkranken**

Das Lebenszeitrisiko an einem Tumor zu erkranken beträgt für Frauen und Männer etwa 40%. Von der WHO wird in den nächsten 20 Jahren sogar ein noch weiterer Anstieg erwartet [69, 86]. Ein wesentlicher Faktor der Morbidität und Mortalität von Tumorkranken ist der Progress des Tumors, aber ein relativ hoher Anteil wird durch

thromboembolische Ereignisse eingenommen [91]. Maligne Erkrankungen gehen mit einer erhöhten Inzidenz von venösen Thrombosen einher, so dass von einer Thrombophilie durch Tumorerkrankungen gesprochen werden kann [83, 90, 99]. 10-15% aller Tumorpatienten entwickeln eine symptomatische Thrombose [103]. Eine schlechte Prognose haben Patienten mit einer Tumorerkrankung und gleichzeitigem Auftreten von thromboembolischen Komplikationen. Diese Patienten versterben deutlich früher als Tumorpatienten ohne Thrombosen [91]. Daher erlangt die Prophylaxe von Thrombosen insbesondere bei Tumor-Patienten in neueren Studien einen immer größer werdenden Stellenwert [108- 111]. Thrombosen sind nicht selten eines der ersten klinischen Zeichen für eine Tumorerkrankung [111]. Ausschlaggebend für das Thromboserisiko bei Tumor-Patienten ist neben bereits bestehenden Risikofaktoren die Art und das Stadium der Tumorerkrankung. Aber auch die Art der Tumorthherapie ist entscheidend für eine Risikoeinschätzung für ein mögliches Auftreten von thromboembolischen Ereignissen [2, 112]. Eine Vielzahl von Mechanismen der Thrombose-assoziierten Gerinnungsaktivierung können umgekehrt zum Tumorwachstum oder zur Onkogenese beitragen [9, 65, 112, 113]. Rickles et al. (1983) haben bereits vor mehr als 20 Jahren festgestellt, dass Patienten mit Bronchialkarzinom ein besonders hohes Risiko für Thrombosen haben [89, 114]. Karzinompatienten haben nicht nur ein deutlich erhöhtes primäres Thromboserisiko. Sie erleiden darüber hinaus im Vergleich zu Nicht-Karzinompatienten deutlich häufiger ein Thromboserezidiv [87].

In einer von Wegmann et al. (1981) durchgeführten Sektionsstatistik zur Frage „paraneoplastischer Thrombose“ wurden 1505 Patienten mit einer malignen Erkrankung obduziert. Bei 607 der Verstorbenen (40,3%) war entweder eine venöse Thrombose, eine Lungenembolie oder sogar beides nachweisbar. In einer Vergleichsgruppe bei Verstorbenen ohne maligne Erkrankung war nur bei 862 von 2720 Obduzierten (31,7%) ein thromboembolisches Ereignis festzustellen [89]. Studien von Prandoni et al. (1997) und Kakkar et al. (1999) konnten diese Aussagen bestätigen [116, 117].

Das Risiko einer Thrombose ist u.a. abhängig vom Alter und von Risikofaktoren. Das durchschnittliche Risiko einer Thrombose beläuft sich bei Patienten, die jünger als 60 Jahre alt sind, auf ca. 1 von 1000 und steigt bei Personen, die älter als 60 Jahre alt sind, auf 1 von 100 [137, 141].

In unserer Studie wurden neben erbten auch erworbenen Thrombophilien Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung und bei den weiblichen Patienten die Einnahme von Kontrazeptiva) untersucht. Bei der Einzelauswertung der Risikofaktoren findet sich bei unseren Patienten mit thrombophilen Diathesen und Gerinnungsgesunden ein gegenüber den Patienten mit hämorrhagischen Diathesen erhöhtes Auftreten von Rauchern sowie Patientinnen, die Kontrazeptiva eingenommen haben. In der Gruppe der Patienten mit thrombophilen Diathesen lässt sich ein als zusätzlicher Risikofaktor für Thromboembolien ein vermehrtes Vorliegen von einer Fettstoffwechselstörung finden. Anhand unserer Ergebnisse ergeben sich Hinweise darauf, dass Patienten mit einer thrombophilen oder hämorrhagischen Diathesen häufiger eine Tumorerkrankung erleiden, wenn sie nicht geraucht haben. Bei der Gruppe der Gesunden erkranken Raucher häufiger an einem Tumor. Dieses Auftreten sehen wir insgesamt aufgrund eines bestehenden Ungleichgewichts in den Gruppen. Die Stichprobe erscheint hierzu nicht repräsentativ. Zu Beginn der Studie wurde eine gewisse Fallselektion durchgeführt, um ausreichend Patienten mit einer thrombophilen oder hämorrhagischen Diathese in unsere Studie aufnehmen zu können. Dieses wird insbesondere in der Geschlechterverteilung deutlich. Hier besteht ein Ungleichgewicht insbesondere in der Gruppe der thrombophilen Diathesen und der Gesunden hinsichtlich einer größeren Anzahl an weiblichen Patienten.

Bei der Einnahme von Kontrazeptiva als Thromboserisikofaktor lassen sich Hinweise auf eine Häufung von Tumorerkrankungen in allen 3 Gruppen zeigen.

Eine unterschiedliche Häufigkeit von malignen Erkrankungen in den 3 Gruppen ist in unserer Studie, trotz des unterschiedlichen Auftretens von thromboembolischen Risikofaktoren, nicht aufgetreten.

## **4.2 Thrombophilie und Tumor**

Das Robert Koch-Institut schätzte für das Jahr 2002, dass in Deutschland ca. 206.000 Frauen und 218.250 Männer erstmalig die Diagnose einer Tumorerkrankung bekamen [137]. Eine Tumorerkrankung selbst ist neben der Thrombophilie ein

Risikofaktor für ein thromboembolisches Ereignis [113, 118]. Es kommt zu einem multifaktoriellen Mechanismus, der die Gerinnungsaktivierung beeinflusst. Die drei Säulen der „Virchow’schen Trias“ spielen auch hier eine Rolle [101]. Tumorzellen selbst sezernieren gerinnungsaktivierende Substanzen. Eine Hemmung der Gerinnungsinhibitoren ist möglich, und eine prokoagulatorische Veränderung wird wiederum begünstigt [122]. Zusätzlich entsteht Hyperkoagulabilität durch Zell-Zell-Interaktionen im Bereich des Tumorgewebes. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Aktivität der plasmatischen Gerinnung in der direkten Umgebung [123]. Diese genannten Mechanismen führen zu einem vermehrten Anfall von Thrombin, das zur Einleitung der Fibrin-Generierung führt, aber auch Einfluss auf das Komplement und Immunsystem hat [102, 124]. Beeinflusst wird durch die Thrombin-Generierung bei der allgemeinen Gerinnungsaktivierung beim Tumorpatienten neben der erhöhten Thrombosegefahr auch die Tumorausdehnung, Metastasierung sowie die Angiogenese. Der direkte Kontakt zwischen Gefäßen und Tumorzellen ermöglicht, dass Tumorzellen in die Blutstrombahn gelangen und Metastasen sowie Thrombosen auch an anderen Stellen des Körpers auftreten können [101, 102, 124]. Es lässt sich eine gemeinsame Endstrecke von Gerinnung und Metastasierung ableiten, die die Frage eines Umkehrschlusses dieser Mechanismen nach sich zieht [124, 131].

Von den aktuell zu diagnostizierenden Gerinnungsdefekten ist die aPC-Resistenz/ Faktor V-Leiden-Mutation die häufigste thrombophile Diathese [45, 53]. Sie trat im Gesamtkollektiv der in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorstelligen Patienten ebenfalls am häufigsten auf und präsentiert somit den einen Teil der Gruppe der thrombophilen Diathesen. Den anderen Teil machen Patienten mit Doppeldefekten aus, da sie durch den Kombinationsdefekt ein noch einmal höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse haben und die Gerinnungsaktivierung an unterschiedlichen Punkten verstärken. Damit hätte sich auch eine verstärkte Onkogenese aufzeigen lassen könnten. Die Prävalenz einer aPC-Resistenz/ Faktor V-Leiden-Mutation liegt in der Bevölkerung bei ca. 5%, in Thrombosekollektiven bei bis zu 50% [71, 126, 127]. Alle anderen angeborenen Inhibitormangelzustände sind selten, so dass aktuell eine Rolle für die Thromboseinzidenz bei Krebspatienten noch nicht auszumachen ist [129]. Dagon et al. (2005) sowie Zwicker (2008) und Paskauskas et al. (2008)

beschreiben unter anderem die Auffälligkeiten von Thrombosen und nachweisbaren Gerinnungsdefekten beim gleichzeitigen Nachweis maligner Erkrankungen [83, 128, 129].

In einer tierexperimentellen Studie von Langer et al. (2006) wurde die Bedeutung der Blutgerinnung bei der Entstehung und Ausbreitung von Tumoren untersucht. Experimentelle und klinische Studien ergaben Hinweise, dass durch eine Hemmung der Hämostase der Verlauf einer Tumorerkrankung günstig beeinflusst werden kann. Ein wesentlicher Bestandteil der Studie von Langer et al. (2006) besteht in der Erkenntnis, dass der Faktor VIII bei der hämatogenen Metastasierung von Melanomzellen im Mausmodell eine bedeutende Rolle spielt. Hier zeigten Mäuse mit einer Hämophilie A nach intravenöser Injektion der Tumorzellen weniger Lungenmetastasen als entsprechende Kontrollmäuse. Dieser angeborene Schutz vor Metastasierung konnte durch eine einmalige Infusion von humanem Faktor VIII vollständig aufgehoben werden [122].

Bisher gibt es in der Literatur keine sicheren Hinweise, dass eine genetische Fehlfunktion der Gerinnungskaskade das Thromboserisiko bei Tumorpatienten deutlich beeinträchtigt [113]. In Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass spezielle Onkogene möglicherweise die ersten Schritte zur Onkogenese bei einer bestehenden Gerinnungsaktivierung darstellen [111, 131]. Die Studien bis jetzt lassen bei einem nachgewiesenen engen Zusammenhang zwischen Tumorwachstum, Metastasierung und möglicherweise auch der Karzinogenese vermuten, dass eine Gerinnungshemmung auch eine Tumorchemmung bewirken könnte [132- 136].

Unsere Studie ist ausgelegt, an einem der häufigsten Gerinnungsdefekte, der aPC-Resistenz/ Faktor V-Leiden-Mutation, nachzuvollziehen, ob Patienten mit dieser thrombophilen Diathese häufiger eine Tumorerkrankung haben.

In unserem Patientenkollektiv lässt sich keinen Hinweis finden, dass in einer der 3 Gruppen eine Häufung hinsichtlich Tumorerkrankungen besteht. In der Gruppe mit hämorrhagischen Diathesen treten nicht weniger Tumorerkrankungen auf.

Insgesamt ist aber darauf hinzuweisen, dass unser Patientenkollektiv sehr gering ist und kann aktuell lediglich ein Hinweis sein. Es sollten sicherlich Untersuchungen mit einer deutlich größeren Population durchgeführt werden, um unsere Aussagen untermauern zu können oder um die Studie von Langer et al. (2006) bestätigen zu

können. Die Fallzahlen unserer Studie sind mit 12 Patienten mit einer Hämophilie A und 7 mit einer Hämophilie B bei insgesamt 99 Patienten mit einer hämorrhagischen Diathese sehr gering.

#### **4.3 Geschlechterverteilung und Tumorarten**

In unserer Studie liegt ein höherer Frauenanteil vor: 67,5% Frauen im Gesamtkollektiv, 66,7% Frauen bei den thrombophilen Diathesen, 76,9% Frauen bei den Gerinnungsgesunden und 56,6% Frauen bei den hämorrhagischen Diathesen. Die statistische Auswertung ergab, dass unsere Studie hinsichtlich der Altersverteilung in den Gruppen untereinander vergleichbar ist. Seitens der Geschlechterverteilung weist sie aber in den Gruppen ein Ungleichgewicht auf. Dieses ist der gewissen Fallselektion geschuldet. Hämophilie A und B tritt aufgrund der Vererbung bei Männern zur Ausprägung, während Frauen lediglich Konduktorinnen sind.

In allen 3 Gruppen unserer Studie waren es numerisch mehr Frauen als Männer, die eine diagnostizierte Tumorerkrankung hatten. In der prozentualen Auswertung findet sich in der Gruppe der thrombophilen Diathesen unter den Geschlechtern kein Unterschied. Lediglich in den beiden anderen Gruppen lassen sich prozentual eine Häufung von weiblichen Patienten mit einer Tumorerkrankung finden. Von einem erhöhten Auftreten von Tumorerkrankungen zu sprechen, kann hiervon nicht abgeleitet werden. Denn an der Studie haben insgesamt mit 67,5% Frauenanteil, mehr weibliche als männliche Personen teilgenommen. Die statistische Analyse verdeutlicht das Ungleichgewicht der Geschlechterverteilung in den Gruppen.

Bei der Auswertung unserer Studie bezüglich der Verteilung der Tumorarten lässt sich keine Hinweise auf einen Unterschied finden, insbesondere auch kein häufigeres Auftreten von Bronchialkarzinomen oder Adenokarzinomen z.B. des Pankreas oder Magens. Das Mammakarzinom wurde insgesamt bei 11 Frauen nachgewiesen. Jeweils dreimal war es bei Patientinnen mit einer thrombophilen Diathese und bei Gerinnungsgesunden aufgetreten. Bei 5 Patienten mit einer hämorrhagischen Diathese war es diagnostiziert worden. Die vermehrte Nennung

von Mammakarzinomen sehen wir darin, dass das Patientenkollektiv eine höhere Anzahl an weiblichen Patienten enthält.

Laut Angaben des Krebsregisters des Robert Koch Institutes (2005/2006) ist das Mammakarzinom bei Frauen mit fast 30% die mit Abstand häufigste Tumorlokalisation. Bei den Männern ist mit 26,2% das Prostatakarzinom am Häufigsten betroffen, gefolgt von Darm- und Bronchialkarzinomen [138]. In unserer Studie traten letzt genannten Tumorarten jeweils nur einmal auf.

Eine Erklärung für die in unserer Studie beschriebene Tendenz von mehr Tumorerkrankungen bei den weiblichen Patienten bieten möglicherweise zusätzlich demographische Unterschiede, denen zufolge es in der Bevölkerung mehr Frauen gibt. Auch ein größeres Bedürfnis nach Abklärung eines Ereignisses in der weiblichen Bevölkerung könnte eine Verschiebung zu Seiten der Frauen bedingen.

#### **4.4 Angehörige 1. Grades (Eltern)**

Gerinnungsstörungen sind Erbkrankheiten. Aufgrund dieser Tatsache haben wir in unserer Studie mittels eines Fragebogens auch die Verwandten 1. Grades (Eltern) der Patienten hinsichtlich Thrombosen und Tumorerkrankungen befragt. Zusätzlich wurde die Auftretenshäufigkeit von beidem zusammen ermittelt.

Die meisten Tumorerkrankungen treten sporadisch auf. Es ist aber von einer Tendenz zu sprechen, wenn in einer Familie gehäuft maligne Erkrankungen auftreten [139]. In der Regel fallen sie dadurch auf, dass Verwandte 1. Grades an den gleichen Tumoren erkranken. Man ging davon aus, dass es solche familiären Formen nur bei wenigen Tumorarten gibt. Hemminki et al. (2004) fanden in Studien u.a. bei Immigranten in Schweden heraus, dass jedoch bei fast allen Tumoren familiäre Erkrankungsformen zu finden sind. In den betroffenen Familien besteht sowohl für die Nachkommen, als auch für die Geschwister von Betroffenen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Dabei fanden sie bei 24 von 25 Tumorarten familiäre Erkrankungsformen. Am häufigsten waren solche familiären Tumore beim Prostatakarzinom mit rund 15% der Erkrankungen, gefolgt von gastrointestinalen Karzinomen (10%) und Mammakarzinomen (8,5%) zu finden [139, 140]. Das Risiko einer Vererbung steigt mit der Häufung der Tumorerkrankungen in der Familie [140].



Vergleicht man in unserer Studie die Auftretenshäufigkeit von Tumoren bei den Verwandten 1. Grades, so lässt sich ein Hinweis darauf finden, dass bei den Müttern der Patienten mit einer thrombophilen Diathese gegenüber den anderen beiden Gruppen vermehrte Tumorerkrankungen auftreten. Dieser Zusammenhang kann bei den Vätern dieser Gruppe nicht gezeigt werden. Vergleichbares gilt für die Todesursachen. Auch hier ergibt sich ein Hinweis darauf, dass bei den Müttern der Kinder mit einer thrombophilen Diathese eine Tumorerkrankung als Todesursache ursächlich war. Bei den Müttern der beiden anderen Gruppen und bei allen Vätern ist dieses nicht zu finden.

In unserem gesamten Verwandtenkollektiv ist von keiner Häufung von Tumoren und gleichzeitiger Thrombose zu sprechen.

In einer Statistik des Robert-Koch-Institutes sind in absteigender Reihenfolge bei den Frauen Mamma-, Darm-, und Bronchialkarzinome die drei führenden Tumorerkrankungen. Bei den Männern sind es Prostata-, Darm- und Bronchialkarzinome [138]. In unserer Studie tritt bei Frauen das Mammakarzinom als eine der häufigsten Tumorerkrankungen auf. Bei den Männern besteht keine Häufung der aufgetretenen Tumorerkrankungen. Jede Erkrankung tritt im Patientenkollektiv einmal auf.

Unbekannt ist und wurde von uns nicht untersucht, ob bei den Angehörigen 1. Grades eine Gerinnungsstörung bekannt ist. Ebenso unbekannt ist bei den Verwandten 1. Grades das Vorliegen von anderen Erkrankungen als Einflussfaktoren, die zur Bildung von Tumorerkrankungen oder Thrombosen führen können. Daher sind die Hinweise unserer Studie insgesamt nur sehr eingeschränkt zu bewerten.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

Unsere Ergebnisse zeigen kein vermehrtes Auftreten von Tumorerkrankungen bei Patienten mit thrombophilen Diathesen im Vergleich zu Gesunden oder Patienten mit hämorrhagischen Diathesen. Einschränkend müssen wir allerdings auf die niedrigen Fallzahlen insbesondere der unterschiedlichen Hämophilie-Patienten hinweisen.

## 5. Zusammenfassung

Aktivierung des Gerinnungssystems kann bei fast allen Patienten mit malignen Erkrankungen nachgewiesen werden. Die Gerinnungsaktivierung bei Tumorpatienten trägt einerseits zur Thromboseneigung dieser Patienten bei, beeinflusst aber auch Tumorwachstum und Ausbreitung.

Etwa 15% der Tumorpatienten erleiden während ihrer Erkrankung klinisch relevante thromboembolische Komplikationen.

Neuere tierexperimentelle Forschungen zeigen Zusammenhänge zwischen Gerinnungssystem, Karzinogenese, Tumorwachstum und Metastasierung.

Offen ist bisher, ob Patienten mit thrombophilen Diathesen und daraus resultierender Gerinnungsaktivierung ein erhöhtes Tumorrisiko im Vergleich zu Gerinnungsgesunden bzw. Patienten mit hämorrhagischen Diathesen haben.

Wir untersuchten daher retrospektiv Patienten mit primärer Gerinnungsstörung bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Tumorerkrankungen. Darüber hinaus wurden zusätzliche Thromboserisikofaktoren (Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Einnahme von Kontrazeptiva) anhand eines Fragebogens erfasst. Des weiteren wurden Fragebögen zu Verwandten 1.Grades ausgewertet.

Unseren Daten zeigen kein gehäuftes Auftreten von malignen Erkrankungen bei Patienten mit einer thrombophilen Diathese (aPC-Resistenz/ Faktor V-Leiden Mutation) im Vergleich zu Gerinnungsgesunden oder Patienten mit hämorrhagischen Diathesen.

Nach der Gesamtübersicht unserer Daten besteht kein Hinweis darauf, dass das Vorliegen thrombophiler oder hämorrhagischer Diathesen das Auftreten von Tumorerkrankungen beeinflusst.

## 6. Summary

Nearly all patients with malignant diseases do show activation of coagulation, which supports the increased risk of thrombosis and the influence on cancer growth and expansion. Nearly 15% of all cancer patients do undergo clinically relevant thrombo-embolic complication during their illness.

New research studies show coherency between coagulation, carcinogenesis, cancer-growths and metastasis.

To date it still remains unclear, if patients with thrombophilic diathesis and its resulting activation of coagulation show a significant higher risk of tumor manifestation than people with normal health status or patients with hemorrhagic diathesis.

In this study we examined patients with primary coagulopathy in terms of incidence of cancer -disease -manifestation, retrospectively. Additionally, thrombosis inducing risk factors, e.g. smoking, diabetes, hypercholesterolemia and intake of oral contraceptive, were examined for cancer patients and their first degree relatives on the basis of questionnaire.

Our data reveals no cumulative incidence of malignant diseases, neither for patients with thrombophilic diathesis (aPC-resistance/ factor V-Leiden mutation), or hemorrhagic diathesis, nor for healthy individuals.

In summary, our data supports the conclusion, that tumor manifestation and thrombophilic or hemorrhagic diathesis do not correlate.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Karpatkin S. (2004)  
Does hypercoagulability awaken dormant tumor cells in the host.  
J Thromb haemost; 2: 2103- 2106
2. Hiller E. (2000)  
Hämostase und maligne Erkrankungen.  
Target Forum; 03/2000: 31- 40
3. Hu L, Lee M, Campbell W, Perez-Soler R, Karpatkin S. (2004)  
Role of endogenous thrombin in tumor implantation, seeding, and spontaneous metastasis.  
Blood; 204: 2746- 2751
4. Dvorak HF. (1987)  
Thrombosis and cancer.  
Hum Pathol; 18: 275- 281
5. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. (2003)  
Venous thrombosis in cancer patients: insights from the Frontline survey.  
Oncologist; 8: 381- 388
6. Levi M. (2003)  
Cancer and thrombosis.  
Clin Adv Hematol Oncol; 1: 668- 71
7. Trikha M, Zhou Z, Timar J, Raso E, Kennel M, Emmell E, Nakada MT.  
(2002)  
Multiple roles for platelet GPIIb/IIIa and alphavbeta 3 integrins in tumor growth, angiogenesis, and metastasis.  
Cancer Res; 62: 2824- 2833

8. Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS, Talmage K, Jackson DG, Degen JL. (2002)  
Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice.  
Cancer Res; 62: 6966- 6972
9. Versteeg HH, Schaffner F, Kerver M, Petersen HH, Ahamed J, Felding-Habermann B, Takada Y, Mueller BM, Ruf W. (2008)  
Inhibition of tissue factor signaling suppresses tumor growth.  
Blood; 111: 190- 199
10. Hach W. (2005)  
Armand Trousseau, die Phlegmasia alba und das Magenkarzinom.  
Hämostaseologie 4/ 2005; 376- 379
11. Bariety M. (1947)  
Trousseau, 1801-1867.  
Mazenod, Geneva: 234- 235
12. Khorana AA. (2003)  
Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym.  
J Thromb haemost; 2: 2463- 2465
13. Kakkar AK, Levine MN. (2004)  
Thrombosis and cancer: implications beyond Trousseau.  
J Thromb haemost; 2: 1261- 1262
14. Kemkes-Matthes B. (1993)  
Das Trousseausche Syndrom.  
Hämostaseologie; 13: 132- 137
15. Ambrus JL, Mbrus CM, Mink IB, Pickren JW. (1975)  
Causes of death in cancer patients.  
J Med; 6: 61- 64

16. Virchow R. (1856)

Thrombose und Embolie. Gefäßentzündungen und septische Infektion.

1. Auflage, Olms, Georg, Hildesheim 2008; Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin

17. Haas S. (2005)

Prävention von Thrombosen und Embolien in der Inneren Medizin.

Springer Medizin Verlag Heidelberg; 40- 44

18. Gore J, Appelbaum J, Greene H, Dexter L, Dalen J. (1982)

Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism.

Ann Intern Med; 96: 556- 560

19. Kemkes-Matthes B, Oehler G. (2001)

Blutgerinnung und Thrombose.

3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York

20. De Lorenzo F, Noorani A, Kakkar VV. (2001)

Current trends in the management of thromboembolic events.

Qjm; 94: 179- 185

21. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. (1991)

A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study.

Arch Intern Med; 151: 933- 938

22. White RH. (2003)

The Epidemiology of Venous Thromboembolism.

Circulation; 107: 4- 8

23. Anderson FA Jr. (1991)

A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study.

Arch Intern Med; 151: 933- 938

24. Seddighzadeh A, Shetty R, Goldhaber SZ. (2007)

Venous thromboembolism in patients with active cancer.

Thromb Haemost; 98: 656- 661

25. Marass LC, Geerts WH, Perry JR. (2000)

The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. An evidence- based review.

Cancer; 89: 640- 646

26. Otten HMMB, Prins MH, Smorenburg SM, Hutten BA. (2000)

Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in non- surgical patients: cancer as a risk factor.

Haemostasis; 30: 72- 76

27. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. (2003)

Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.

Am J Hematol; 72: 43- 52

28. Seligsohn U, Lubetsky A. (2001)

Genetic susceptibility to venous thrombosis.

N Engl J Med; 344: 1222- 1231

29. Kazama M, Tahara C, Suzuki Z, Gohchi K, Abe T. (1981)

Abnormal plasminogen, a case of recurrent thrombosis.

Thromb Res; 21: 517- 522



30. Bick RL, Pegram M. (1994)  
Syndromes of hypercoagulability and thrombosis: a review.  
Semin Thromb haemost; 20: 109- 132
31. Lutz L, Hiller E, Pohlmann H, Steffen U, Abenhardt W, Blinzler M, Böck HP, Hach-Wunderle V, Jany B, Klyszcz T, Merbs R, Mietaschk A, Rückle-Lanz H, Sauer E, Schlag R, Völkl S, Walter J. (2001)  
Thrombophilie durch Krebs: Ursachen-Risikofaktoren-Prophylaxe.  
Med Welt; 52: 377- 384
32. Seligsohn U, Lubetsky A. (2001)  
Genetic susceptibility to venous thrombosis.  
N Engl J Med; 344: 1222- 1231
33. Martinelli I. (2001)  
Risk factors in venous thromboembolism.  
Thromb haemost; 86: 395- 403
34. Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, Sturk A, ten Cate JW. (1990)  
Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis.  
N Engl J Med; 323: 1512- 1516
35. Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, Emmerich J. (1999)  
Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes.  
Thromb haemost; 81: 506- 510
36. Kolde H-J. (2004)  
Haemostasis-Physiology, Pathology, Diagnostics.  
Pentapharm Ltd., Basel/ Switzerland; 2: 20- 30

37. Loew A, Voller H, Riess H. (2002)  
Thrombophilia – diagnostic Steps and therapeutic consequences after deep vein thrombosis.  
Dtsch Med Wochenschr; 127: 273- 278
38. Glaum R. (2003)  
Gießener Thrombophilie Studie: Eine retrospektive Analyse.  
Auflage, WB Lauferweiler Verlag, Wettenberg
39. Egeberg O. (1965)  
Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia.  
Thromb Diath Haemorrh; 13: 516- 530
40. Beck EA, Charache P, Jackson DP. (1965)  
A new inherited coagulation disorder caused by an abnormal fibrinogen ('fibrinogen Baltimore').  
Nature; 208: 143- 145
41. Blick RL, Pegram M. (1994)  
Syndromes of hypercoagulability and thrombosis: a review.  
Semin Thromb haemost; 20: 109- 132
42. Cattaneo M. (1999)  
Hyperhomocystenemia, atherosclerosis and thrombosis.  
Thromb haemost; 81: 165- 176
43. Pradoni P, Lensing AW, Congo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. (1996)  
The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis.  
Ann Intern Med; 125: 1- 7

44. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, Rossi E, Leone G. (1999)  
The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A thrombin mutation.  
N Engl J Med; 341: 801- 806
45. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. (1993)  
Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C.  
Proc Natl Acad Sci USA; 90: 1004- 1008
46. Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, Cooper PC, Daly ME, Hampton KK, Bayliss P, Peake IR, Miller GJ. (1997)  
Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia.  
Thromb haemost; 78: 1426- 1429
47. Walker ID, Greaves M, Preston FE. (2001)  
Investigation and management of heritable thrombophilia.  
Br J Haematol; 114: 512- 528
48. Kemkes-Matthes B. (2001)  
Diagnosis of thrombophilia.  
Zentralbl Chir; 126: 433- 437
49. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. (2002)  
Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics.  
Thromb haemost; 87: 575- 579

50. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, Kluin-Nelemans HC, Van Der Meer J. (2010)  
A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin.  
J Thromb Haemost; 8: 1193- 1200
51. Abildgaard U (1969)  
Binding of thrombin to antithrombin III  
Scand J Clin Lab Invest; 24: 23- 27
52. Kieseewetter H, Koscielny J, Offermann M. (Hersg.) (1999)  
Modernes Thrombembolie-Management. Diagnose-Prophylaxe-Therapie.  
Media Bibliothek-Pharmacia & Upjohn GmbH; 27- 46
53. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. (1994)  
Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.  
Nature; 369: 64- 67
54. Heeb MJ, Kojima Y, Greengard JS, Griffin JH. (1995)  
Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V.  
Blood; 85: 3405- 3411
55. Shen L, He X, Dahlbäck B. (1997)  
Synergistic cofactor function of factor V and protein S to activated protein C in the inactivation of the factor VIIIa- factor IXa complex; species specific interactions of components of the protein C anticoagulant system.  
Thromb haemost; 78: 1030- 1036
56. Marlar RA, Gausman JN. (2011)  
Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare.  
Am J Hematol; 86: 418- 421

57. Mustafa S, Mannhalter C, Rintelen C, Kyrle PA, Knöbl P, Lechner K, Pabinger I. (1998)  
Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with V Leiden.  
Blood Coagul Fibrinolysis; 9: 85- 89
58. Barthels M, Poliwoda H. (1997)  
Gerinnungsanalysen: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen.  
5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York
59. Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, Mannucci PM. (2000)  
The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of faktor V or prothrombin or both.  
Br J Haematol; 111: 1223- 1229
60. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Borrell M, Coll I, Vallvé C, Souto JC, Martinez-Sánchez E, Fontcuberta J. (2001)  
Contribution of protein 20210A allele and factor V Leiden mutation to thrombosis risk in thrombophilic families with other hemostatic deficiencies.  
Haematologica; 86: 1200- 1208
61. Greten H. (Hrsg.) (2002)  
Innere Medizin-Verstehen, Lernen, Anwenden.  
11. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York; 335- 336
62. Ubbink JB, van der Merwe A, Delport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R, Vermaak WJ. (1996)  
The effect of a subnormal vitamin B 6 status on homocysteine metabolism.  
J Clin Invest; 98: 177- 184

63. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. (1993)  
Vitamin B- 12, vitamin B- 6, and folate nutritional status in men with  
hyoerhomocysteinemia.  
Am J Clin Nutr; 57: 47- 53
64. de Heijer M, Keijzer MB. (2001)  
Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis.  
Clin Chem Lab Med; 39: 710- 713
65. Ray JG. (1998)  
Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a riskfactor for venous  
thromboembolic disease.  
Arch Intern Med; 158: 2101- 2106
66. Simioni P, Prandoni P, Burlina A, Tormene D, Sardella C, Ferrari V, Benedetti  
L, Girolami A. (1996)  
Hyperhomocysteinemia and deep- vein thrombosis. A case- control study.  
Thromb haemost; 76: 883- 886
67. Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Juhan- Vague I, Jude B, Garcin JM,  
Dreyfus M, de Moerloose P, Le Querrec A, Priollet P, Berruyer M, Vallantin X,  
Wolf M, Aiach M, Fiessinger JN. (1997)  
Clinical features in 36 patients homozygous for the ARG 506 -> GLN factor V  
mutation.  
Thromb haemost; 77: 620- 623
68. Willeke A, Gerdson F, Bauerdachs RM, Lindhoff-Last E. (2002)  
Rationelle Thrombophiliediagnostik.  
Deutsches Ärzteblatt; 99. Ausgabe: 31- 32
69. Shah MA, Capanu M, Soff G, Asmis T, Kelsen DP. (2010)  
Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory  
patients with non-hematologic malignancies and impact on survival for  
gastroesophageal malignancies.  
J Thromb Haemost; 8: 1702- 1709

70. Bambace NM, Holmes CE. (2011)  
The platelet contribution to cancer progression.  
J Thromb Haemost; 9: 237- 249
71. Rosendaal FR, Koster T, Vanderbrouke JP, Reitsma PH. (1995)  
High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance).  
Blood; 85: 1504- 1508
72. Rosendaal FR. (1997)  
Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction.  
Semin Hematol; 34: 171- 187
73. Alexander M, Barnes C, Barnett P. (2011)  
Prospective audit of patients with haemophilia: Bleeding episodes and management.  
J Paediatr Child Health; 10: 1400-1754
74. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, Williams M, Collins PW, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). (2011)  
Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom.  
Blood; 117: 6367- 6370
75. Bire-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. (2011)  
Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients.  
Thromb Haemost; 105: 274- 278
76. Terada H. (2008)  
Hemophilia – present and past.  
Nippon Rinsho; 66: 591- 599

77. Howard EL. (2007)  
Factor IXa Inhibitors as Novel Anticoagulants  
Arterioscler Thromb Vasc Biol; 27: 722- 727
78. Smejkal P, Matyskova M, Penka M. (2008)  
von Willebrand disease.  
Vnitr Lek; 54: 257- 264
79. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, Ingerslev UJ, Lee CA, Lillicrap D, Mannucci PM, Mazurier C, Meyer D, Nichols WL, Nishino M, Peake IR, Rodeghiero F, Schneppenheim R, Ruggeri ZM, Srivastava A, Montgomery RR, Federici AB, Working Party on von Willebrand Disease Classification. (2006)  
Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor.  
J Thromb Haemost; 4: 2103- 2114
80. Lechner K. (1982)  
Blutgerinnungsstörungen.  
Springer, Berlin
81. Sorensen HAT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. (2000)  
Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism.  
N Engl J Med; 343: 1846- 1850
82. Deitcher SR. (2003)  
Cancer and thrombosis: mechanisms and treatment.  
J Thromb Thrombolysis; 16: 21- 31
83. Dogan M, Demirkazik A. (2005)  
Venous thromboembolism in patients with cancer and its relationship to the coagulation cascade and vascular endothelial growth factor.  
Support Cancer Ther; 3: 28- 34



84. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. (2002)  
Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics.  
J Thromb haemost; 87: 575- 579
85. Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, Varon D, Siegal T. (2003)  
High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma.  
Cancer; 98:1239- 1242
86. Paneesha S, McManus A, Arya R, Scriven N, Farren T, Nokes T, Bacon S, Nieland A, Cooper D, Smith H, O'Shaughnessy D, Rose P, VERITY Investigators. (2010)  
Frequency, demographics and risk (according to tumor type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatients DVT clinics.  
Thromb Haemost; 103: 338- 343
87. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. (2004)  
The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma.  
J Thromb haemost; 2: 1760- 1765
88. Monreal M, Zacharski L, Jimenez JA, Roncales J, Vilaseca B. (2004)  
Fixed- dose low- molecular- weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study.  
J Thromb haemost; 2: 1311- 1315
89. Wegmann D. (1981)  
Paraneoplastische Thrombose - eine mortalitätsstatistische Untersuchung.  
VASA; 10: 111- 118

90. Nobel SI, Shelley MD, Coles B, Williams SM, Wilcock A, Johnson MJ. (2008)  
Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a  
systematic review and meta-analysis.  
Lancet Oncol; 9: 577- 584
91. Khorana AA, Francio CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. (2007)  
Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving  
outpatient chemotherapy.  
J Thromb Haemost; 5: 632- 634
92. Otten HMMB, Prins MH. (2001)  
Venous thromboembolism and occult malignancy.  
Thromb Research; 102:187- 194
93. Ruf W, Mueller BM. (2006)  
Thrombin generation and the pathogenesis of cancer.  
Semin Thromb haemost; 32: 61- 68
94. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer N, Lyman G. (2007)  
Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among  
hospitalized cancer patients.  
Cancer; 110: 2339- 2346
95. Douketis JD, Gu C, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. (2008)  
The long-term risk of patients with a first episode of venous thromboembolism.  
J Thromb haemostas; 7: 546- 551
96. Mousa SA. (2005)  
Antithrombotics in thrombosis and cancer.  
Hämostaseologie 4/ 2005; 380- 368
97. Deitcher SR, Gomes MP. (2004)  
The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone  
therapy for breast carcinoma: a systematic review.  
Cancer; 101: 439- 449

98. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, Cetin M, Soyuer S. (2004)  
A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low- molecular- weight heparin in small cell lung cancer.  
J Thromb haemost; 2: 1266- 1271
99. Bruhn HD, Zurborn KH. (1994)  
Veränderungen des Hämostasesystems bei malignen Erkrankungen und deren klinische Bedeutung.  
2. Auflage, In Spanuth E (Hrsg.): Malignom und Hämostase. Springer, Berlin
100. Falanga A, Rickles FR. (1999)  
Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient.  
Semin Thromb haemost; 25: 173- 182
101. Rickles FR. (2006)  
Mechanisms of cancer- induced thrombosis.  
Pathophysiol Haemost Thromb; 35: 103- 110
102. Hu L, Lee M, Campbell W, Perez- Soler R, Karpatkin S. (2004)  
Role of endogenous thrombin in tumor implantation, seeding, and spontaneous metastasis.  
Blood; 104: 2746- 2751
103. Ackermann R, Estes J. (1951)  
Prognosis in idiopathic thrombophlebitis.  
Ann Intern Med; 4: 902- 910
104. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano U, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM. (1998)  
Different risk of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families.  
Blood; 92: 2353- 2358

105. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J, and the EMET Group. (1997)  
Laboratory evaluation and the clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism.  
J Thromb haemost; 77: 444- 451
106. Heit JA, Siverstein MD, Mohr DN. (2001)  
The epidemiology of venous thromboembolism in the community.  
J Thromb haemost; 86: 452- 463
107. Van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briete E, Rosendaal FR. (1999)  
Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency.  
Blood; 94: 2590- 2594
108. van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, Richel DJ, Prins M, Buller HR. (2011)  
Randomized trial of the effect of lowmolecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer.  
J Clin Oncol; 29: 2071- 2076
109. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quingley M, Williamson RCN. (2004)  
Low molecular weight heparin, therapy with delteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS).  
J Clin Onc; 22: 1944-1948
110. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AWA, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, Bos MM E M, Richel DJ, van Tienhoven G, Buller HR. (2005)  
The effect of low molecular weight haparin on survival in patients with advanced malignancy.  
J Clin Oncol; 23: 2130- 2135

111. Sousou T, Khorana AA. (2009)  
New insights into cancer- associated Thrombosis.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol; 29: 316- 320
112. de Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. (1996)  
Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinic syndromes and  
management.  
Blood; 1: 3531- 3544
113. Lutz LL. (2001)  
Krebs als thrombophiler Zustand.  
In: Lutz LL. Thrombophilie und niedermolekulare Heparine.  
2. Auflage, München: Urban & Vogel; 66- 67
114. Rickles FR, Edwards RL. (1983)  
Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's Syndrome  
revisited.  
Blood; 62:14- 31
115. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. (1998)  
Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis.  
Ann Intern Med; 128: 663- 677
116. Kakkar AK, Williamson RCN. (1999)  
Prevention of venous thromboembolism in cancer patients.  
Sem Thromb haemost; 25: 239- 43
117. Prandoni P. (1997)  
Antithrombotic strategies in patients with cancer.  
Thromb haemost; 78: 141- 144
118. Agnelli G. (1997)  
Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association.  
Thromb haemost; 78:117- 120

119. Hoagland HC. (1991)  
Hematologic Complications of Cancer Chemotherapy.  
In: Perry MC, editor. The Chemotherapy Source Book.  
Baltimore: Williams & Wilkins; 498- 507
  
120. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, Cetin M, Soyuer S. (2004)  
A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer.  
J Thromb haemost; 2: 1266- 1271
  
121. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. (1986)  
Vascular toxicity associated with antineoplastic agents.  
J Clin Onc; 4: 1405- 1417
  
122. Langer F, Amirkhosravi A, Ingersoll SB, Walker JM, Sparth B, Eifrig B, Bokemeyer C, Francis JL. (2006)  
Experimental metastasis and primary tumor growth in mice with hemophilia A.  
J Thromb haemost; 4: 1056- 1062
  
123. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. (1996)  
Cancer and venous thromboembolism.  
Am Heart J;132: 850- 855
  
124. Ruf W, Mueller BM. (2006)  
Thrombin generation and the pathogenesis of cancer.  
Semin Thromb haemost; 32: 61- 68
  
125. Federmann DG, Kirsner RS. (2001)  
An update on hypercoagulable disorders.  
Arch Intern Med; 161: 1051- 1056

126. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briete E, Vandenbrouke JP, Bertina RM. (1993)  
Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study.  
Lancet; 342: 1503- 1506
127. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. (1996)  
Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management.  
Blood; 87, 3531- 3544
128. Zwicker JI (2008)  
Tissue factor-bearing microparticles and cancer.  
Semin Thromb haemost; 34: 195- 198
129. Paskauskas S, Pundzius J, Barauskas G. (2008)  
Venous thromboembolism and prophylaxis in cancer patients.  
Medicina (Kaunas); 44: 175- 181
130. Eroglu A, Sertkaya Karasoy D, Eroglu N, Akar N. (2008)  
Factor V 1691 G-A (Leiden) polymorphism and cancer-related venous thromboembolism: a meta-analysis of published studies.  
J BUON; 13: 61- 64
131. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, Girolami F, Follenzi A, Reato G, Sottile A, Naldini L, Comoglio PM. (2005)  
The MET oncogene driver a genetic programme linking cancer to haemostasis.  
Nature; 434: 396- 400
132. Falanga A. (2004)  
The effect of anticoagulant drugs on cancer.  
J Thromb haemost; 2: 1263- 1265

133. Donau MB, Poggi A (1997)  
Metastasenhemmung durch Antithrombotika.  
Internist; 38: 6449
134. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Roman P, Sanchez R, Tiberio G, Montreal M and the RIETE Investigators. (2007)  
Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer.  
J Thromb haemostas; 6: 251- 255
135. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AWA, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, Bos MMEM, Nichel DJ, van Tienhoven G, Buller HR. (2005)  
The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy.  
J Clin Oncol; 23: 2130- 2135
136. von Tempelhoff GF, Harenberg J, Niemann F, Hommel G, Kirkpatrick CJ, Heilmann L. (2000)  
Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: A prospective randomized double- blind trial.  
Int J Oncol; 16: 815- 824
137. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. (1998)  
Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis.  
Ann Intern Med; 128: 663- 677
138. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. (2010)  
7. Ausgabe. Robert- Koch- Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin
139. Hemminki K, Li X, Czene K. (2004)  
Familial risk of cancer: Data for clinical counselling and cancer genetics.  
Int J Cancer; 108: 109- 114



140. Hemminki K, Li X, Czene K. (2002)  
Cancer risks in first- generation immigrants to Sweden.  
Int J Cancer; 101: 298
141. Robert Koch-Institut (2009)  
Venenerkrankungen der Beine  
Aus der Reihe „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“, Heft 44

## 8. Anhang

### Abkürzungen

a	aktivierter Faktor
Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
aPC	aktiviertes Protein C
AT	Antithrombin
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
et al.	et alii/ und andere
INR	international normalized ratio
MTHFR	Methylentetrahydrofolat- Reduktase
PC	Protein C
PS	Protein S
PT	Prothrombinzeit/ prothrombin time
PTT/ aPTT	(aktivierte) partielle Thromboplastinzeit/ (activated) thromboplastin time
Tab.	Tabelle
TF	tissue factor
TZ	Thrombinzeit
u.a.	unter anderem
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

## **Erklärung**

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die ich wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündliche Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Datum:

Unterschrift:

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, sei es durch sachliche Ratschläge oder viele aufbauende Worte.

Vor allem möchte ich Frau Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes für die Überlassung des Arbeitsthemas, sowie für ihre hervorragende Betreuung und unverzichtbaren Ratschläge, Hilfsbereitschaft, Geduld und ihre immer wieder motivierende Art danken.

Besonders danken möchte ich Frau M. Nees, die mir in organisatorischen Dingen und der Einarbeitung der Datenbank zur Seite stand.

Auch danken möchte ich dem Zentrum für medizinische Informatik, insbesondere Herrn Pabst und Herrn Hudel für die statistische Auswertungen sowie die Beratungen und Hilfen.

Danken möchte ich vor allem auch meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und immer wieder helfend zur Seite standen – gleicher Dank auch an meine Schwestern und Jan-Tido.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
**STAUFENBERGRING 15**  
**D-35396 GIESSEN**

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6001-5



9 783835 196001 5